

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961

T H E S E

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

EDOU Jean Jacques

19. 8. 34 Chalon S/S.

Présentée et soutenue publiquement le 1962

Les dangers des oestrogènes et l'intérêt, dans leurs indications thérapeutiques vaginales, de l'apport local des médiateurs chimiques oestrogéniques.

Président : Monsieur G. BROUET, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961

T H E S E

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

EDOU J J



Présentée et soutenue publiquement le :

Les dangers des œstrogènes et l'intérêt, dans
leurs indications thérapeutiques vaginales, de
l'apport local des médiateurs chimiques
œstrogéniques.

Président : Monsieur G. BROUET, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.),
 DEBRE (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.),
 MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.),
 PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biochimie médicale (Professeur à titre personnel)	ETTORI (J.)
Biochimie médicale (Professeur à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biologie médicale (Professeur à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (NECKER)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (BROUSSAIS)	MOUQUIN (M.)
BEAUJON	SICARD (A.)
COCHIN	N.
HOTEL-DIEU	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	PITIE
CORDIER (G.)	
SAINT-ANTOINE	GOSSET (J.)
SALPETRIERE	MOULONGUET (P.)
TENON	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (COCHIN)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (BROUSSAIS)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. AUBIN (A.), BERNARD (H.), BULLIARD (H.), CARMONAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPEY (E.),
DARIEL (R.), DASTINEL (F.), GUINIAIN (G.), HALPHEN (R.), HAZARD (R.), HENRIER (F.),
LEANTURJOL (F.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAM (G.), LOPPER (R.), MAILLON (G.),
MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MORAU (R.), OLIVIER (E.),
PASTEUR VALLERY-RABOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TAYLOR (L.).

DOYEN Léon BIRNAT
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNÉ.

I - PROFESSEURS

MM.	
ANATOMIE	DELMAS (A.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	DELMAS (J.)
ANESTHÉSIOLOGIE	BAUMANN (J.)
BIOCHIMIE MÉDICALE	JAYLE (M.F.)
BIOCHIMIE MÉDICALE (Professeur à titre personnel)	ETTORI (J.)
BIOCHIMIE MÉDICALE (Professeur à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
BIOLOGIE APPLIQUÉE À L'ÉDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS	CHAILLEY-BERT (P.)
BIOLOGIE MÉDICALE	PAUVERT (R.)
BIOLOGIE MÉDICALE (Professeur à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
GÉNÉRALISTE MÉDICALE ET SOCIALE	BERNARD (J.)
CLINIQUE CHIRURGICALE CHIRURGICALE (NICKER)	KIDON (H.)
CLINIQUE CARDIOLOGIQUE (BROUSSAIS)	MOUGUIN (M.)
BEAUJON	STICARD (A.)
COCHIN	M.
HOTEL-DIEU	FATEL (J.)
CLINIQUE CHIRURGICALE	PITIE
CORDIER (G.)	CORDIER (G.)
SAINT-ANTOINE	GOSSET (J.)
SAINT-THOMAS	MOUTONGUAT (P.)
TAYLOR	LORETAT-JACOB (J.L.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE ET ORTHOPÉDIE	FAVRE (M.)
CLINIQUE CHIRURGICALE ORTHOPÉDIE ET RÉPARATRICE (COCHIN)	MARIE D'ARNAUD (R.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE (BROUSSAIS)	GAUBERT-D'ALAINES (F. de)

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (LAENNEC)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (PITIE)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (BROCA)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (ST-LOUIS)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (CLAUDE-BERNARD)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (ST-ANNE)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (NECKER)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (BROUSSAIS)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (SALPETRIERE) . .	N.
BOUCICAUT	LENEGRE (J.)
BROUSSAIS	SOULIE (P.)
COCHIN	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales COCHIN	BROUET (G.)
HOTEL-DIEU	BARIETY (M.)
PITIE	DREYFUS (G.)
ST-ANTOINE	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (BICHAT)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (BROUSSAIS)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (HOTEL-DIEU)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (PITIE)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (SALPETRIERE)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales BAUDELOCQUE	LACOMME (M.)
FOCH (SURESNES)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (PORT-ROYAL)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (HOTEL-DIEU)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (LARIBOISIERE)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (ST-VINCENT-DE-PAUL)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (LAENNEC)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (SALPETRIERE)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (COCHIN) . . .	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (PITIE)	DECHAUME (M.)

DECHAMPE (M.)	Clinique stomatologique (PITIE)
COSTE (P.)	Clinique de rhumatologie médicale et sociale (COCHIN)
MICHAUX (J.)	Clinique psychiatrique infantile (SALPÊTRIÈRE)
BERNARD (E.)	Clinique de pneumo-phthisologie (JANNET)
MARIN (J.)	Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)
ELONG (M.)	Clinique de pédiatrie et de puériculture (ST-VINCENT-DE-PAUL)
AUBRY (M.)	Clinique oto-rhino-laryngologique (LABRIOLISTÈRE)
RENNARD (G.)	Clinique ophtalmologique (HOTEL-DIEU)
VARANGOT (J.)	Clinique ophtalmologique et gynécologique (PORT-ROYAL)
MERCIER (R.)	Foch (SURSÈVRES)
LACOMME (M.)	Cliniques obstétricales
GARCIN (R.)	Clinique neurologique (SALPÊTRIÈRE)
DAVID (M.)	Clinique de neuro-chirurgie (PITIE)
DEBROT (M.)	Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (HOTEL-DIEU)
GENNES (L. de)	Clinique médicale prophylactique (BROUSSAIS)
DEBRAY (G.)	Climatologie (RICHT)
ST-ANTOINE	Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et
KOURILEVSKY (R.)	
DREYFUS (G.)	PITIE
BARISTY (M.)	HOTEL-DIEU
EROUT (G.)	COCHIN
JUSTIN-BRANCON (L.)	COCHIN
SOULIS (P.)	BROUSSAIS
L. NEGRE (J.)	BOULCAUT
N.	
MARCHAL (G.)	Clinique des maladies du sang (BROUSSAIS)
HAMBURGER (J.)	Clinique des maladies métaboliques (MEKMER)
DELAY (J.)	Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (ST-ANNE)
MOULLETT (P.)	Clinique des maladies infectieuses (CLAUDE-BERNARD)
CATHALA (J.)	Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
DELOS (R.)	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (ST-LOUIS)
RUNCK-BRENTANO (P.)	Clinique gynécologique (BROCA)
LAMY (M.)	Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)
DECOULT (J.)	Clinique endocrinologique (PITIE)
MATHY (J.)	Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (JANNET)

Clinique thérapeutique chirurgicale (VAUGIRARD)	N.
Clinique thérapeutique médicale (ST-ANTOINE)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (COCHIN)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
Embryologie (Professeur à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (LARIBOISIERE)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (TROUSSEAU)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive (Prof ^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Parasitologie (Professeur à titre personnel)	BRUNPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale (Professeur à titre personnel).	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYNOL (J.)
Pharmacologie (Professeur à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (Professeur à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physiologie (Professeur à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Physique médicale (Professeur à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	CABROL (C.)		BREGEAT (P.)
atomie	COUINAUD (C.)	Ophtalmologie	SARAUX (H.)
	OLIVIER (G.)		JUDET (R.)
	Gauthiers-Villars (Melle P.) Pr. s. ch.	Orthopédie	RAMADIER (J.)
	BUSSER (F.)	Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
atomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Parasitologie	CHABAUD (A.)
	ORCEL (L.)		BARCAT (J.)
	PAILLAS (J.)		BINET (J.P.)
esthésiologie	VOURC'H (G.)		CAUCHOIX (J.)
	BARBIER (P.)		CHATELIN (C.L.)
tériologie	CHRISTOL (D.)		DUBOST (Ch.)
	TOURNIER (P.)		DUBOST (Cl.)
	Desgrez (P.) Pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale	FAUREL (J.)
chimie médicale ..	POLONOSKI (J.) m. conf.		FLABEAU (F.)
			GERMAIN (A.)
ologie appliquée à Education Physique aux Sports	PLAS (F.)		LOYGUE (J.)
	DENOIX (P.)		MERCADIER
cinologie	MATHE (G.)		PERROTIN (J.)
			ROBERT (H.)
rmato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		THOMERET (G.)
ectro-Radiologie ..	Ledoux-Lebard (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	Bilski-Pasquier (G.)		CROSNIER (J.)
atologie	DAUSSET (J.)		HARTMANN (L.)
	Goujard (R.) Pr. s. ch.	Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
stologie	MAROIS (M.)		MAURICE (J.)
	RACADOT (J.)		RICHET (G.)
rologie	CORNELT (A.)		

giène	BOYER (J.) Pr. s. ch.	AUSSANNAIRE (M.)
	Corre-Hurst (Mme L.)	BOUR (H.)
	BASTIN (R.)	BOUVIER (J.)
adies infectieuses	DUPONT (V.)	BOUVRAIN (Y.)
	Derobert (L.) Pr. s. ch.	BRICAIRE (H.)
	HADENGUL (A.)	BRISAUD (H.)
locine légale	FOURNIER (E.)	BROCARD (H.)
	GUENIOT (M.)	BUGE (A.)
		Castaigne (P.)
ecine du travail ..	ALBAHARY (C.)	m. conf.
		CATINAT (J.)
rologie	LHERMITTE (F.)	Pathologie médicale..... CONTAMIN (F.)
	GRANJON (A.)	COURY (C.)
	HERVET (E.)	FREZAL (J.)
	LE LORIER (G.)	HOUSSET (E.)
tétrique	MORIN (P.)	LAROCHE (Cl.)
	MUSSET (R.)	LESOBRE (R.)
	ROBEY (M.)	MACREZ (C.)
	Thoyer-Rozat (J.)	NICK (J.)
	JOSEPH (R.)	Pequignot (H.)
	MANDE (R.)	Pr. s. ch.
iatric-Puériculture	Mozziconacci (P.)	ROYER (P.)
	POLONOVSKI (C.)	WOLFROMM (R.)
	ROSSIER (A.)	
armacologie	BOISSIER (J.)	Pneumo Phtisiologie KREIS (B.)
	LECHAT (P.)	Psychiatrie PICHOT (P.)
		Psychiatrie infantile .. DUCHE (D.)
siologie	DEJOURS (P.)	Rhumatologie DELBARRE (F.)
	Gougerot (L.) m.conf.	CERNEA (P.)
sique Médicale	Pr. s. ch.	Chaput (Mme A.)
	KELLERSHOHN	m. c. agr.
		GRELLET (M.)
		CHASSAGNE (P.)
		Thérapeutique LAMOTTE (M.)
		Urologie QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

anatomie	DEBLYRE		GRASSET (J.)
	ABOULKER (P.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
	Ameline (A.) Pr. s. ch.		RAVINA (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
	OLIVIER (C.)		OFFRET (G.)
clinique chirurgicale	PADOVANI (P.)	Clinique oto-rhino-	
	POILLEUX (F.)	laryngologique	MADURO (R.)
	RCUX (M.)	Clinique pédiatrique	
	VERNE (J.M.)	et puériculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
clinique médicale	PERRAULT (M.)	Clinique urologique ..	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	THIEFFRY (S.)		

IV - PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

actériologie HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
athologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
secrétaires Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.),
Mme ROCHE (L.)
conservateur en chef M. le Docteur HAHN (A.)
conservateur Melle DUMAITRE (P.)
bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

LES DANGERS DES ŒSTROGENES ET L'INTERET
DANS LEURS INDICATIONS THERAPEUTIQUES VAGINALES
DE L'APPORT LOCAL DES MEDiateURS CHIMIQUES ŒSTROGENIQUES

Président :

Monsieur le Professeur G. BROUET

A mon Père

A Monsieur le Professeur G. BROUET

Professeur de Clinique Médicale de l'hôpital COCHIN

qui nous a fait le grand honneur d'accepter

la Présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Jean DURLACH

qui a bien voulu nous conseiller
et nous faire profiter de son expérience

A Monsieur le Docteur Georges PERRIN

Chirurgien-Chef de l'hôpital de

CHALON SUR SAONE

I N T R O D U C T I O N

La puissance d'action des Hormones actuellement isolées a parfois pour rançon le développement d'une pathologie iatrogène. Ainsi l'oestrogénothérapie peut provoquer une série d'accidents qui ne doit bien entendu pas en faire proscrire l'emploi, mais qui rend nécessaire de s'efforcer d'en atténuer les dangers.

Les découvertes sur le mode d'action périphérique des hormones par l'intermédiaire de médiateurs chimiques peuvent permettre d'obtenir des effets locaux de type hormonal sans courir les dangers de l'hormonothérapie : c'est ce que nous avons voulu réaliser en tentant par l'apport vaginal de l'ensemble des médiateurs chimiques de la folliculine d'obtenir les effets vaginaux des oestrogènes sans s'exposer à leurs dangers généraux.

- LES DANGERS DE L'OESTROGENOTHERAPIE

Il est devenu nécessaire d'insister depuis longtemps déjà sur les dangers de l'oestrogénothérapie : les médecins ont en effet pris l'habitude de prescrire des oestrogènes parce que c'est une thérapeutique active.

En fait, ce n'est pas une thérapeutique anodine et elle expose à de multiples aléas :

- les uns, signes propres des oestrogènes peuvent survenir chez tout malade.
- les autres, aggravation de troubles préexistants nécessitant la présence de ces derniers plus ou moins identifiés selon les cas.

A - LES RISQUES PROPRES DES OESTROGENES

On s'y expose au cours de toute oestrogénothérapie.

Ils portent tantôt sur les récepteurs génitaux primaires : ovaires et utérus,

- tantôt sur les récepteurs génitaux secondaires, glandes mammaires,
- tantôt sur les récepteurs extra génitaux

Ils peuvent résulter :

- soit de doses trop fortes
- soit d'une utilisation trop prolongée, quelquefois due à un manque de discernement des malades eux-mêmes
- soit enfin de technique à longue durée d'action souvent employées, que ce soit les implants ou les micro-cristaux

Une surveillance clinique rigoureuse s'impose.

1) Dangers utéro-ovariens - J. SEGUY

La prescription d'oestrogènes peut

- perturber le fonctionnement ovarien

au minimum : blocage de la ponte avec infécondité passagère et cycles perturbés parfois même jusqu'à l'aménorrhée. Ces oestrogènes peuvent aboutir à une aménorrhée totale peut-être due à l'hypo-fonctionnement ovarien vraisemblablement secondaire à la freination hypophysaire par la folliculine circulante. VINZENT et ROUGEULLE, J. GUYOMAR 1961.

au maximum, dégénérescence folliculaire, processus adhérentiels tubaires et modifications de la glaire cervicale, ce qui peut aboutir à la stérilité.

- agir sur l'utérus

au minimum, hyperplasie simple de l'endomètre et douleurs pelviennes. G. ROUX et col.

au maximum développement de fibromes utérins.

hyperplasie glandulo kystique de l'endomètre surtout (L. de GENNES, R. BOURG, R. BORY et col.) entraînant des hémorragies, que ce soit des métrorragies, au début bénignes, puis distillantes, enfin cataclysmiques, enfin surtout à l'occasion de privation.

Ailleurs enfin, des alternatives d'aménorrhée et de métrorragies importantes.

Ces hémorragies utérines sont toujours difficiles à prévoir car il existe une grande variabilité dans la tolérance de l'endomètre à l'oestrogène.

Elles sont assez fréquentes pour que A. NETTER, dans son traité de gynécologie puisse écrire : "il faut compter maintenant de plus en plus avec les hémorragies thérapeutiques". Il faut toujours rechercher par un interrogatoire soigneux et si possible par l'examen des ordonnances précédent l'apparition des accidents hémorragiques, la notion d'une oestrogénothérapie récente.

Ces modifications de l'utérus posent des problèmes diagnostiques car si les oestrogènes peuvent être la cause exclusive de la ménométrorragie observée, ils peuvent aussi faire saigner une lésion bénigne ou maligne préexistante qu'ils ne doivent pas faire méconnaître.

Elles peuvent être graves, pouvant entraîner une anémie importante et même conduire à l'hystérectomie. Chez la femme enceinte, enfin, les oestrogènes peuvent provoquer apoplexie utérine ou hématome rétroplacentaire.

2) Dangers mammaires

La prescription d'oestrogènes peut :

- au minimum entraîner une pigmentation du mamelon et une augmentation de volume de la glande (M. ALBEAUX FERNET)
- au maximum provoquer une tension douloureuse, mastodynies sans ou avec mastopathie, voire même fibroadénomatose (M.B. DUPERRAT).

3) Dangers extra-génitaux

On peut les classer sous 4 rubriques :

- troubles nerveux
- rétention hydrosodée
- problème de la cancérisation
- troubles digestifs

a) Les plus importants sont les troubles nerveux, prouvant les liens qui existent entre les effets hormonaux et le fonctionnement du cortex encéphalique. (H. BARUK). L'excitation nerveuse en est la première manifestation, simple nervosité d'abord, c'est bientôt une irritation entraînant parfois insomnie, céphalée, bourdonnements d'oreilles.

Mais cette excitation est surtout sexuelle allant d'une simple recrudescence de la libido, à l'érotomanie qui fait partie des psychoses hyperfolliculiniques :

Cliniquement, elles se présentent rythmées par les règles comme des manifestations hypomaniaques, schizophréniques ou dépression mélancolique, des formes délirantes,

- délire érotomane d'intensité particulière
- délire onanistique
- alternant ou aboutissant à la prostration, des formes hallucinatoires ou de persécution.

Expérimentalement, chez les souris femelles, elles évoluent en 2 stades :

Au premier on observe des manifestations d'érotisme à la phase initiale de l'expérience,

puis lorsque la charge folliculinique se poursuit apparaît une phase d'agressivité violente

Enfin lui succède une apathie au stade terminal.

b) La rétention hydro-sodée

Le signe le plus typique est l'augmentation du poids déjà signalée par BARUK, aboutissant à l'obésité dite spongieuse.

Elle semble liée aux propriétés des stéroïdes oestrogéniques de rétention d'eau et de sels : J. SOPHIAN, JR PREEDY et EH. AITKEN.

M. ALBEAU-FERNET (1956) estime même que le chiffre de 5 mg de benzoate d'oestradiol provoque une prise de poids de 1 Kg.

On a pu observer les aggravations de cardiopathies, d'hépatopathies, d'affections rares lors de traitement oestrogénique. (J.R. PREEDY).

c) L'action cancérogène. (L. de GENNES, O. LAFONTANT, J. LUTTER, J. CAROLI).

Elle a été évoquée au niveau des récepteurs génitaux :

- primaires : l'hyperplasie de l'endomètre est-elle un stade précancéreux du cancer du corps de l'utérus ?

l'hyperoestrogénothérapie favorise-t-elle le cancer du col de l'utérus, le cancer vulvaire ?

- secondaires : certains cancers du sein surviennent après traitement oestrogénique aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Il a même été évoqué au niveau d'autres organes : cancer primitif du foie (J. CAROLI).

Cette action cancérogène pourrait être liée à la similitude de structure entre oestrogènes et certains carbures cancérogènes.

d) Les troubles digestifs (VIGNALOU)

- nausées, vomissements
- brûlures gastriques
- douleurs épigastriques (J. GUYOMAR 1961)

Prescrire des oestrogènes, c'est en résumé s'exposer à des perturbations ovariennes (du blocage de la ponte et des cycles perturbés à la stérilité), utérines (des douleurs pelviennes aux développements de fibromes et surtout de ménométrorragies), mammaires (de la pigmentation mamelonnaire à la mastopathie douloureuse), digestives,

métaboliques (de la rétention hydro-sodée à l'obésité hydrolipopexique) et peut-être encourir un risque carcinogène (particulièrement envisagé dans les localisations cancéreuses utérines, vulvaires, mammaires).

Tels sont leurs risques propres, mais ils peuvent aussi aggraver des affections préexistantes.

B - AGGRAVATION PAR LES OESTROGENES DE TROUBLES PREEXISTANTS

La prescription d'oestrogènes peut aggraver des affections génitales ou extra génitales. (O. LAFONTANT).

1) Dangers utéro-ovariens

Une aménorrhée peut être aggravée par la prescription d'oestrogènes qui peut tantôt provoquer des hémorragies, tantôt la rendre définitive.

Une tuberculose utérine, une endométriose, des fibromes, peuvent subir des poussées évolutives sous l'action de l'oestrogénothérapie ; et dans ce dernier cas, la meilleure preuve en est leur régression à la ménopause.

Or, ces affections diverses sont faciles à méconnaître, et peuvent être ainsi tirées de leur quiescence.

La stérilité

par dégénérescence folliculaire avec absence d'ovulation

par processus adhérentiel tubaire, à tel point qu'on a pu parler de maladies des adhérences (J. SEGUY).

2) Dangers mammaires

Les oestrogènes peuvent aggraver une mastopathie, une maladie de Reclus, une fibro adénomatose et font là encore redouter une action de carcinogène.

3) Dangers extra-génitaux

En cas de labilité thyroïdienne, l'oestrogénothérapie peut déclencher des goitres.

La rétention hydro-sodée peut en outre aggraver toute une série d'affections.

- décompensation chez le cardiaque
- crise d'asthme chez l'asthmatique
- prise de poids chez l'obèse
- aggravation d'une H.T.A.
- aggravation de psychoses, épilepsies, tétanie
- extension d'une tuberculose viscérale

En phase de croissance, l'action des oestrogènes sur les cartilages de conjugaison peut bloquer le développement osseux.

En cas d'insuffisance hépatique enfin, l'inactivation hépatique des oestrogènes étant déficiente, les dangers de ceux-ci sont au maximum et l'on sait le rôle qui peut leur être imparti dans les cirrhoses avec gynécomastie.

Cette oestrogénothérapie peut donc, hormis ses risques propres, aggraver toute une série d'affections : génitales (endométries, fibromes), mammaires (maladie de Reclus) et extra-génitales (goitres, cardiopathie, obésité, tétanie).

Cette action dangereuse des oestrogènes, se produit aussi bien chez la fillette, la femme jeune, adulte ou ménopausée, mais elle est variable.

Cette variabilité semble tenir à 4 facteurs :

- l'existence d'une notion de seuil d'action
- l'existence d'un pouvoir hormonal inégal des différents oestrogènes
- une sensibilité variable des récepteurs pour chaque individu
- une réceptivité tissulaire propre.

Le système sympathique réagit le premier à la sollicitation hormonale, ganglion, cellule interstitielle du réseau terminal, cellule tissulaire, cette dernière ne faisant ainsi qu'obéir à une action neuro-trophique.

Ceci parait donner la clef de phénomènes jusque là mystérieux tels que le caractère zonal et non tissulaire des cibles hormonales, l'asymétrie de certaines réactions, l'insensibilité hormonale en cas de lésion du sympathique, la substitution possible aux oestrogènes de certains agents sympathomimétiques. Ainsi la réceptivité propre du sympathique viendra toujours s'interposer entre l'oestrogène et ses effets.

La connaissance de ces dangers de l'oestrogénothérapie a entraîné la recherche de solutions.

- COMMENT PALLIER LES DANGERS DE L'OESTROGENOTHERAPIE

A - REGLES DE PRESCRIPTION DE L'OESTROGENOTHERAPIE

En premier lieu, il faudra se fixer diverses règles lorsque l'on prescrira des oestrogènes :

- d'une part systématisation de la surveillance du traitement
- d'autre part prendre certaines précautions élémentaires.

1) Eléments de surveillance

Ils doivent être cliniques et paracliniques :

a - cliniques

pour dépister tout gonflement des seins, toute douleur mammaire, et suivre la courbe de température ménothermique et la courbe de poids.

b - paracliniques

par une surveillance :

- cytologique : frottis vaginaux
- histologique : biopsie de l'endomètre
- biologique : dosages hormonaux

2) Précautions

Les traitements devront être discontinus et cycliques (M. ALBEAUX-FERNET).

Il faut s'attacher à éviter les formes-retard qui ôtent à la thérapeutique toute la souplesse nécessaire au traitement hormonal. (J. VIGNALOU),

A utiliser des doses très minimales (O. LAFONTANT), les oestrogènes étant toujours des éléments très actifs,

Enfin à suspendre le traitement plutôt que d'augmenter les doses.

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

1888

B - LES ESSAIS DE REALISATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES PEU DANGEREUSES

1) Tantôt on a tenté de modifier la formule des oestrogènes, en créant des para-oestrogènes, espérant conserver tel avantage comme le plus souvent l'action freinatrice hypophysaire sans conserver les inconvénients hémorragiques surtout. Les résultats de ces tentatives sont décevants. Ainsi A. NETTER peut-il écrire : "il n'y a pas d'indication spéciale d'un oestrogène par rapport à l'autre, nous ne pensons pas en particulier que certains soient plus hypophysotropes et moins hémorragipares".

2) Tantôt on a associé aux oestrogènes leurs antagonistes progestérone ou Testostérone. Ces associations ne mettent pas à l'abri des accidents et au nom d'un pseudo-antagonisme on peut s'exposer à l'apparition simultanée des accidents des divers types d'hormones associés ainsi en même temps que des accidents oestrogéniques, hémorragies utérines ou simple flux séreux vaginal, des accidents androgéniques à type d'acné ou d'hirsutisme. Cas personnel : obs. 14.

3) Tantôt enfin on a tenté par l'administration par voie locale percutanée, cutanée, vaginale, de n'obtenir qu'une action locale. Mais les oestrogènes donnent lieu à une excellente absorption par la peau et les muqueuses : ces modes d'oestrogénothérapie ne sont que des variantes de l'oestrogénothérapie générale.

Il n'existe donc pas de modifications dans la thérapeutique oestrogénique pour pallier ses dangers. Tous les essais ont été des échecs.

C - L'EMPLOI DES MEDIEATEURS CHIMIQUES

1) Leur utilisation en thérapeutique

Les recherches physiologiques sur les modalités d'action des hormones au niveau récepteur ont mis en évidence qu'elles semblent s'exercer par l'intermédiaire de médiateurs chimiques. Aussi a-t-il semblé logique en thérapeutique de substituer à la prescription des hormones elles-mêmes, celles des substances auxquelles elles donnent naissance et qui permettent leur activité au niveau de leur récepteur. (P. MAGNIN - 1957).

a - Voie générale, pour obtenir des effets utérins et généraux.

Ainsi on peut considérer que le classique test de SOSKIN ou bien l'épreuve à l'acétylcholine destinés à distinguer l'aménorrhée d'une grossesse d'une aménorrhée simple, ne consistent pas en autre chose qu'en l'apport du médiateur acétylcholinique de l'oestrogène ou en sa protection contre la destruction par la cholinestérase grâce à la prostigmine.

b - Voie locale

Vaginale (A. PETRESCO et col., M. PERRAULT et col.- Ces auteurs visaient à obtenir une bonne pénétration par voie vaginale du médiateur acétyl-cholinique en espérant en obtenir des actions générales et notamment utérines. Leur but était donc d'obtenir les effets de l'oestrogénothérapie générale.

L'utilisation des médiateurs chimiques folliculiniques a été aussi pronée in situ (M. PERRAULT et col.) dans le traitement des aménorrhées. Ce dernier mode d'administration est d'ailleurs un exemple de l'essai d'obtenir par l'apport local direct au niveau de l'utérus un des effets dissociés de l'oestrogène : son action sur l'endomètre.

En dermatologie un autre exemple de cet essai d'obtention d'un effet local dissocié d'oestrogène est l'utilisation des médiateurs chimiques sur la peau pour s'opposer à la séborrhée et à l'acné que peuvent engendrer l'hypofolliculinie.

Aussi avons-nous pensé à obtenir les effets vaginaux dissociés parmi les actions oestrogéniques par l'apport local des médiateurs chimiques sous forme d'ovules.

2) Nature des médiateurs chimiques de la folliculine

a - Le médiateur acétylcholinique

En 1940 REYNOLDS et FORTEN montrent une augmentation pendant au moins 6 heures de la teneur en acétylcholine des récepteurs folliculiniques, utérus, vulve, muqueuses vaginale et rhinopharyngée, peau chez le lapin.

Par opposition ils ne constatent aucune variation acétylcholinique des organes non récepteurs.

Cette action est bien hormonale puisqu'elle peut se reproduire dans des récepteurs in situ comme dans les organes éternés ou transplantés ; par ailleurs, l'atropine empêche cette hyperhémie folliculinique de se produire.

En 1944-1948 HERSCHBERG et HUIDOBRO donnent une confirmation de ces faits avec la constatation lors de la castration de cobayes femelles d'une baisse de l'activité cholinestérasiqne du sérum, baisse reversible par l'oestradiol.

Chez les animaux intacts, cette hormone augmente considérablement la pseudo cholinestérase sérique, par phénomène homéostasiqne l'activité cholinestérasiqne augmente secondairement à toute acétylcholinogénèse.

Ces travaux ont été confirmés par EVRETT et SAWYER 1946, BIRKHANSEY et col 1941, COTEAFAYI M. 1952 cités in ANSEIMI.

En 1948 CHAMPY, COWARD et Madame DEMAY chez des cobayes castrés ayant une importante atrophie utéro-vaginale instillent dans la cavité utérine des solutions d'acétylcholine et on badigeonne les parois vaginales. Ils montrent que cette application directe augmente le volume de l'utérus au bout de 9 jours avec régénération de l'endomètre et vagin kératinisé.

Ces faits sont encore confirmés par GOULARD et ANDRADE en 1947 qui observe aussi par l'acétylcholine les phénomènes de croissance et de kératinisation.

H. SIMONNET, THIEBLOT et BOULLIER mettent en évidence la sensibilisation du vagin et de l'endomètre à l'action des oestrogènes sous l'influence des médiateurs chimiques. Etalonnant des rates ovariectomisées à leur sensibilité à la folliculine, ils instillent dans la cavité vaginale de l'acétylcholine et obtiennent une kératinisation oestrale typique. 2 jours après la suspension de ce traitement, délai nécessaire pour laisser s'atténuer l'effet oestrogénique, ils constatent que l'administration parentérale du 1/10ème de la dose d'oestrone naguère efficace pour déclencher l'oestrus suffit à faire réapparaître les cellules vaginales kératinisées. Les médiateurs chimiques semblent donc bien exercer outre leur action propre de type oestrogénique une véritable sensibilisation des récepteurs tissulaires à l'action de la folliculine. Enfin, ils constatent que l'apport local d'atropine est capable de faire disparaître rapidement en 5 jours des réactions vaginales oestrales chez la rate ; un fait analogue avait été antérieurement déjà observé par HECHTER en 1940.

En 1953, R. LECOQ et col. considèrent l'oestradiol comme une hormone alcalosique. Le médiateur chimique nerveux exerçant la même action sur l'équilibre acido-basique étant l'acétylcholine.

E. ANSELMi et col. en 1955 montrent que l'augmentation du poids de l'utérus chez la rate castrée est proportionnelle au logarithme de la dose d'oestradiol et qu'il est augmenté par l'adjonction d'acétylcholine et diminué par celle d'atropine.

H. WAGNER en 1960 montre in vivo chez la femme que les mesures de la résistance électrique de la peau par l'électrodormomètre présentent des variations dépendant du tonus neuro-végétatif qui confirment l'action vagotonique des oestrogènes.

L.S. COPELMANN se range parmi les tenants de la conception attribuant aux oestrogènes une puissante action cholinergique.

b - Le médiateur histaminique

En fait dès 1939 R.B. HOLDEN montre que l'hyperhémie provoquée par l'oestrogène chez le rat, mise en évidence par l'injection intra-veineuse in vivo de sulfure noir de mercure n'est pas inhibé par l'atropine. Cela lui semble rendre difficilement envisageable que dans cette espèce animal (le travail antérieur de REYNOLDS affirmant la nature acétylcholinique de l'action oestrogénique et son inhibition par l'atropine était effectuée chez le lapin) l'acétylcholine puisse médier l'hyperhémie oestrogénique. Il émet alors l'hypothèse que ce médiateur pourrait être de nature histaminique.

En effet, cette nature histaminique des médiateurs des hormones féminines avait déjà été envisagée bien avant l'isolement de la folliculine en 1924 par M.R. ROBINSON et B. ZONDEK. Ils avaient noté que les extraits ovariens augmentent le poids de l'utérus et que sur ce test de croissance utérine seul se révélait active parmi diverses amines biogènes testées, l'histamine.

En 1940, HECHTER et col. confirment chez la souris que l'action hyperhémiant de l'oestrogène testée sur le poids de l'utérus et d'autre part l'action de kératinisation vaginale peut être partiellement bloquée par l'atropine et partiellement simulée par la yohimbine qu'ils préfèrent utiliser à la prostigmine chez la souris car la prostigmine est trop toxique chez cette espèce animale. Certains effets oestrogéniques restent en dehors de l'action acétylcholinique et rendent donc probable l'existence d'un autre médiateur.

C'est HERSCHBERG qui le premier place sur le même plan comme médiateur de l'action oestrogénique, acétylcholine et histamine. Dès 1951, il montre que les injections d'oestradiol à des cobayes femelles entraînent une hausse notable des teneurs en histamine dans les récepteurs folliculiniques. Alors que tout comme pour l'acétylcholine les organes insensibles à l'hormone conservent leur taux histaminique inchangé. Puis en 1953 il montre que le blocage de l'action oestrogénique chez la rate castrée nécessite l'association à l'atropine d'un antihistaminique.

En 1949, M. ZACCO et col. montrent qu'une charge de folliculine provoque chez la femme une augmentation de l'histaminémie.

En 1952, Y. CHAMBON et col. montrent sur l'utérus de lapine en phase progestative artificielle que l'histamine peut à doses convenables entraîner la réaction déciduale et des modifications épithéliales qui ne peuvent être obtenues dans des conditions expérimentales semblables que par l'emploi d'oestrogènes. Ceci lui fait émettre l'hypothèse de l'intervention de l'histamine dans l'action physiologique des oestrogènes.

R. LECOQ et col. en 1953 montrent que l'oestradiol se classe parmi les hormones alcalosiques, l'histamine et l'acétylcholine étant tous 2 les médiateurs nerveux exerçant aussi une action alcalosique.

En 1955 ANSELMINI et col. montrent chez la rate que l'augmentation pondérale utérine peut être accrue par l'histamine et diminuée par les antihistaminiques.

G. OPPO en 1956 analysant

- les modifications cytologiques vaginales sous l'action de doses variables d'histamine pendant 8 jours chez la Rate.

- le temps de déchirure de l'ostium vaginal de la rate impubère

- la cytologie vaginale à la suite d'injections intrapéritonéales d'antihistaminiques de synthèse (néo-antergan), montre le caractère erroné des conceptions attribuant à l'histamine la nature de médiateur chimique progestéronique et confirme que pour ces 3 tests, l'histamine se comporte comme un analogue oestrogénique.

SHELESNIYAK et JOHNSON dans une série de travaux allant de 1952 à 1958 montrent qu'ils inhibent la réaction déciduale utérine de rate pseudo-gestante par les antihistaminiques, que cette réaction peut être obtenue localement par l'injection unilatérale dans une corne utérine d'un antihistaminique, que l'histamine ou des libérateurs d'histamine peuvent induire par voie veineuse ou intra-péritonéale ce même déciduome, qu'enfin le dosage d'histamine dans les utérus de rates prélevés 90 et 180 minutes après l'injection de 20 μ g d'oestradiol suggère une libération d'histamine sous l'action de l'oestrogène.

Enfin, les importants travaux de SPAZIANI et SZEGO 1958-1959 effectués chez le rat leur permettent de conclure que la rétention d'eau et d'électrolytes et l'hyperprotéïnémie secondaires à la stimulation oestrogénique proviennent de l'hyperhémie et de l'hyperperméabilité capillaire de l'utérus provoqués par la libération induite par les oestrogènes de l'histamine endogène.

L'injection locale de dihydrochlorure d'histamine ou de libérateurs d'histamine dans la cavité utérine provoque des modifications vasculaires et l'accroissement de la teneur en eau de l'utérus identiques à celles obtenues par l'injection intra-veineuse ou intra-cavitaires d'oestrogènes. Deux antihistaminiques se vérifient efficaces pour bloquer l'hydratation et l'hyperhémie utérines oestrales.

3) Indications des ovules apportant l'ensemble des médiateurs chimiques oestrogéniques

a - Idée directrice

En un mot, forts de ces expériences, nous avons voulu obtenir une action vaginale oestrogénique dissociée des autres effets généraux et utérins des oestrogènes par l'apport local vaginal des médiateurs chimiques oestrogéniques et avons tenté d'obtenir cet effet maximum par l'apport de l'ensemble des médiateurs oestrogéniques soit non seulement de l'acétylcholine mais aussi de l'histamine. La forme d'ovules nous est apparue plus maniable que celle du simple dépôt du médiateur sur une compresse (PETRESCO).

b - Formule

Dans l'excipient figurent comme principes actifs et par ovule, l'histamine sous forme de chlorhydrate d'histamine au taux de 1 cg, le médiateur acétylcholinique sous la forme stable de chlorhydrate de carbinoylcholine au taux de 1 mmg protégé de sa destruction "in vivo" par un anticholinestérasique, la néostigmine (à la dose de 3 mmg) et potentialisée par le Potassium (sous forme de chlorure) à la dose de 1 cg.

c - Indications

Nous pensons que les indications de tels ovules doivent être toute manifestation hypofolliculinique vaginale c'est à dire toute manifestation qui peut résulter de la carence des effets trophiques et érogènes de la folliculine au niveau du récepteur vaginal qu'il existe une hypofolliculinie absolue, relative ou de réceptivité.

1. Indications trophiques

Le type en est bien entendu la vaginite trophique post ménopausique (R. MURDOCH et col. 1959, W.R. LANG 1960) et ses divers degrés allant de l'aplasie vulvo-vaginale au kraurosis vulvæ. Ces vaginites trophiques s'accompagnent d'une chute de l'acidification vaginale (MC. CARRON 1958), la carence oestrogénique entraîne une carence glycogénique d'où une chute de la synthèse de l'acide lactique qu'il engendre sous l'action du bacille de DODERLEIN.

1. The first part of the report deals with the general situation of the country and the progress of the work of the Commission. It is divided into two main sections: the first section deals with the general situation of the country and the second section deals with the progress of the work of the Commission.

2. - 1950-1951

The second part of the report deals with the progress of the work of the Commission during the year 1950-1951. It is divided into two main sections: the first section deals with the progress of the work of the Commission and the second section deals with the results of the work of the Commission.

3. - 1951-1952

The third part of the report deals with the progress of the work of the Commission during the year 1951-1952. It is divided into two main sections: the first section deals with the progress of the work of the Commission and the second section deals with the results of the work of the Commission.

4. - 1952-1953

The fourth part of the report deals with the progress of the work of the Commission during the year 1952-1953. It is divided into two main sections: the first section deals with the progress of the work of the Commission and the second section deals with the results of the work of the Commission.

The fifth part of the report deals with the progress of the work of the Commission during the year 1953-1954. It is divided into two main sections: the first section deals with the progress of the work of the Commission and the second section deals with the results of the work of the Commission.

Cette alcalinisation du vagin permet le développement d'une flore microbienne à germes banaux ou d'une flore parasitaire au premier plan de laquelle se placent les trichomonas (G. CHAPPAZ 1958, C. GOLDRACH 1961, CHAMBRAUD 1961). A l'inverse, il est évident que la contre-indication des ovules sera constituée par les mycoses vaginales. Ainsi si l'indication la plus patente est la vaginite trophique post-ménopausique il est certain que l'apport des ovules peut exercer un effet thérapeutique intéressant dans des vaginites microbiennes ou parasitaires quel que soit l'âge toutes les fois qu'aura pu intervenir dans leur étiologie une carence folliculinique vraie (absolue ou relative) ou toutes les fois qu'un trouble de réceptivité vaginale aura induit un état local analogue à celui de l'hypofolliculinie.

Bien souvent, on sera amené à y penser devant un prurit vulvaire (R. BORY et col. 1958, G. PINOLLI 1960) des brûlures vaginales, une dyspareunie (E. MEARS 1958), de fausses métrorragies par érosions vaginales, des leucorrhées (M. MAYER et col. 1961). Il serait peut-être avisé d'y ajouter la fluidification d'une glaire cervicale en cas de stérilité conjugale.

Des troubles de réceptivité pourront être encore éventuellement envisagés en cas de troubles mécaniques, troubles muqueux vaginaux au cours des prolapsus génitaux, de cicatrices d'interventions chirurgicales (périnéorraphie, E. MEARS 1958, Episiotomie). H. ROBERT considère comme "un point essentiel du traitement médical des prolapsus génitaux, le rajeunissement des muqueuses vaginales". (H.E. ANDERSON 1958).

β. Indications érogènes

On désigne sous le nom de frigidité l'impossibilité pour la femme d'avoir un orgasme vaginal avec un partenaire hétérosexuel. (E. HITSCHMANN et col. 1935).

Il est actuellement admis qu'il existe chez la femme deux zones érogènes principales possédant une réceptivité hormonale, d'une part le clitoris récepteur d'hormones androgènes, d'autre part le vagin récepteur d'hormones oestrogènes (A. BINET et col. 1955, P. DUMAS 1956). La forme la plus fréquente de frigidité féminine est la forme se comportant comme une insuffisance folliculinique vaginale c'est à dire perte de la sensibilité vaginale avec conservation de la sensibilité clitoridienne. Il n'est guère contesté actuellement en effet que l'orgasme clitoridien puisse être un critère d'eupareunie (I. BERNARD et col. 1955).

C'est pour cela que nous préférons adjoindre au terme de frigidité le qualificatif de vaginal. Nous la désignerons sous le nom de frigidité vaginale et lui admettrons plusieurs degrés suivant que l'orgasme n'est jamais obtenu (Frigidité au sens strict du terme) ou selon que l'orgasme n'est que très rarement obtenu et souvent alors d'origine clitoridienne, cas que l'on peut intégrer dans le cadre de frigidité partielle.

Fréquence

Les statistiques sur la fréquence de la frigidité féminine donnent des résultats très divergents, variant de 10 à 80 %. DUNCAN sur 200 femmes en a trouvé 1/3 anaphrodisiaques. HAVELOCK ELLIS pense qu'une femme sur 14 seulement est frigide. Pour HUHNER comme pour M. ECK il y aurait 66 % de frigidité pendant la première année du mariage et 33 % par la suite. Les proportions de femmes saines n'ayant jamais eu de plaisir sexuel sont pour ADLER 40 %, CAMPBELL 75 %, GREENHILL 35 %, KINSLEY 30 %, KNIGHT 70 %, KNOFF 80 %, WARTON 10 %. Parmi les auteurs français, pour BINET, 1 sur 3, pour DOUAY, PALMER et I. BERNARD (1955) 50 % environ des femmes seraient frigides.

Il est bien évident que cette affection peut être différemment supportée et il faut souvent opposer aux anaphrodisies primitives parfois ignorées, les anaphrodisies secondaires le plus souvent moins bien acceptées (I. BERNARD et col. 1955) dont la plus fréquente est la frigidité du post-partum (J.P. GREENHILL 1957).

L'on peut se faire une idée de l'importance des conséquences de ces mésententes conjugales de façon chiffrée en notant que selon une statistique de l'université de la Caroline du Nord, 2 sur 3 des couples divorcés auraient pâti auparavant d'une mésentente sexuelle.

Rôle des divers types d'hypofolliculinie

Il est évident qu'il est tentant d'envisager la frigidité sous l'angle endocrinien. Il n'est pas discutable qu'elle puisse faire partie du tableau de l'hypofolliculinie vraie. Le fait est particulièrement compréhensible chez la femme ménopausée castrée dont la muqueuse vaginale palit, devient lisse, dont les reliefs s'effacent et le fornix s'atrophie, l'action oestrogénique au contraire se traduit par un aspect sain de la muqueuse vaginale plissée, de coloration rosée ou pourpre laissant "transsuder un liquide acide laiteux rappelant la colle d'amidon ou un peu plus claire et contenant de nombreux débris épithéliaux de desquamation". Or, il est intéressant de noter que les anciens auteurs avaient signalé l'abondance relative de cette leucorrhée vaginale chez les femmes érotiques (A. BINET 1955). De plus, on a pu proposer de calquer les fluctuations de l'impulsion sexuelle sur celle du cycle et situer les orgasmes pleins aux deux sommets de la courbe folliculinique (A. AMELINE 1950).

Enfin, au cours d'hyperfolliculinie vraie ont été décrits des états érotomaniaques (H. BARUK 1939, L. de GENNES 1941, H. BARUK 1956).

Le sens génital ne se développe qu'à la puberté au moment de l'entrée en jeu de la folliculine dont le rôle est de féminiser la jeune fille en assurant le comportement normal du tractus génital. Après la puberté l'oestrogénie permet le déclenchement de la sensibilité de la zone érotique vaginale. L'expérimentation animale peut encore amener à cette conception des arguments supplémentaires : chez les mammifères la castration supprime le rut. Au cours de ces expériences d'hyperoestrogénie chez la souris, H. BARUK et col. 1939 montrent qu'au stade initial de l'imprégnation folliculinique s'observe une excitation génitale et sexuelle. Enfin, KLEIN et col. 1948 injectant de l'oestradiol à la lapine castrée provoquent ainsi l'acceptation du mâle et corroborent donc cette action des oestrogènes sur l'appétit sexuel. Il est actuellement bien admis que les oestrogènes contribuent à la sensibilité des organes sexuels.

En fait, l'hypofolliculinie vraie est rare.

Or, toutes les fois que s'observent les signes cliniques que réalise un trouble hormonal et que ce trouble hormonal est absent, il est actuellement logique d'émettre l'hypothèse d'un trouble pseudo-endocrinien de réceptivité. Aussi, avons nous émis comme hypothèse de travail celle d'une hypofolliculinie de réceptivité vaginale à l'origine de la perte de sensibilité érogène de cette muqueuse et le corollaire thérapeutique logique en devient l'apport local de l'ensemble des médiateurs chimiques oestrogéniques. Ces troubles de réceptivité peuvent être soit primitifs à l'origine de formes primaires, soit acquis à l'origine de formes secondaires. Parmi les étiologies secondaires apparaissent comme particulièrement intéressantes d'une part les causes psychiques, il n'a en effet jamais été dans notre propos de minimiser la part considérable du psychisme dans la genèse des frigidités mais l'hypofolliculinie de réceptivité vaginale psychogène peut bien au contraire représenter le type le plus fréquent de frigidity féminine et réaliser le point de contact entre conception psycho somatique et conception endocrinienne de cette affection. Une autre cause non négligeable semble être le développement d'obésité et il est intéressant d'opposer au point de vue typologique certaines obèses avec frigidity secondaire dont le trouble paraunique secondaire guérira avec la cure de l'obésité qui en était la cause à un type opposé de femmes frigides "maigres, longilignes, hypoplasiques" (P. DUMAS 1956), femmes à bassin étroit poitrine plate, hypoménorrhéiques, dysménorrhéiques, type qui nous semble correspondre aux maigres constitutionnelles androïdes de J. VAGUE, "ce type de femme a beaucoup de succès auprès de nombreux hommes en particulier les jeunes gens ou les hommes soucieux d'élégance vestimentaire". P. DUMAS considère que leur frigidity constitue une indication de l'hormonothérapie par les oestrogènes, mais nous savons qu'il est habituel de ne trouver au cours d'une maigreur androïde aucune baisse nette du rapport du taux des androgènes à leurs antagonistes

et ces cas nous paraissent des formes types de frigidité par l'hypofolliculinie de réceptivité vaginale constitutionnelle. "Au point de vue typologique s'opposent donc 2 types de femmes frigides, les obèses dont le trouble génital est secondaire, aux maigres où il semble constitutionnel". (P. DUMAS et col.).

Cette somme d'arguments laisse penser qu'une hypofolliculinie vraie ou absolue et surtout qu'une hypofolliculinie de réceptivité peuvent être à l'origine d'une perte de la sensibilité érogène du vagin. C'est cette hypothèse de travail qui nous a guidés pour explorer l'intérêt de l'apport des ovules dans cette indication où la thérapeutique hormonale vraie est si peu maniable.

4) Observations personnelles de traitement d'affections vaginales par les ovules aux médiateurs chimiques oestrogéniques.

a - Enoncé de nos observations :

- 1 - Mme J.... 59 ans, présente vaginite trophique post-ménopausique avec leucorrhée, brûlures, prurit, examen au spéculum douloureux, traitée par la trioestrine retard avec une intolérance complète à type d'excitation érogène, traitée alors par les ovules, 1 par jour pendant 1 mois entraîne disparition totale de la leucorrhée et du prurit, partielle des brûlures, en tous cas complète de l'excitation avec vagin normal.
Conclusions : cas très intéressant car intolérance simultanée aux oestrogènes qui entraînent une excitation, et aux androgènes qui donnent un virilisme pilaire ; excellents effets d'un traitement d'un mois sur la vaginite trophique avec leucorrhée, brûlures, sans excitation nerveuse ni augmentation de la libidopathogène.
- 2 - Mme J... 24 ans, vaginite discrète avec frigidité primaire, libido et sensibilité clitoridienne normale, sensibilité vaginale nulle, petits signes de diminution du rapport oestrogène/androgène avec séborrhée, acné du visage et du dos, cheveux gras, et pellicules, traitée par le dectancyl, sans résultat ; traitée alors par les ovules entraînant après un cycle une réapparition partielle de la sensibilité vaginale, après le deuxième cycle, une guérison totale.
Conclusion : traitement efficace en 2 cycles d'une frigidité partielle vaginale. Les résultats se confirment avec un recul de 4 mois.
- 3 - Mme Gen... 35 ans, sans profession, chez laquelle on porte le diagnostic de vaginite avec brûlures à la miction, urines claires, petits stigmates d'une diminution du rapport oestrogènes/androgènes, séborrhée, tendance au virilisme pilaire.
 Pas de vie génitale, dyspareunie non jugée car il n'y a pas de rapports. Examen au spéculum douloureux : aspect sec du vagin. Traitement durant un cycle entraîne la guérison des brûlures.
Conclusion : effet rapide sur une vaginite avec brûlures.
- 4 - Mme Cow... 42 ans, consulte pour une frigidité primaire totale, libido nulle, aucun orgasme et prurit génital 3 jours avant les règles - émotive, anxieuse, elle est de typologie androïde. Traitée durant un cycle, on ne constate aucune amélioration de la libido, ni de la sensibilité corporelle, et clitoridienne, mais la sensibilité vaginale est devenue réelle.
 L'examen montre un vagin plus gras malgré un mauvais équilibre nerveux. Au second cycle traité, le résultat est très net et spectaculaire, compte tenu de l'ancienneté du processus.

La libido est active, la sensibilité vaginale devient très nette et la malade parvient à l'orgasme à 1 rapport sur deux.

Conclusion : au second cycle traité le résultat est très net, la libido devient active, la sensibilité vaginale nette et l'orgasme est obtenu environ 1 fois sur deux.

- 5 - Mme Lapa.. 32 ans, consulte pour leucorrhée, dyspareunie, frigidity secondaire à un accouchement, important syndrome prémenstruel, mastose, et à l'examen, vagin sec, rétroversion utérine douloureuse à la mobilisation, de caractère inflammatoire avec gros cordon paramétrique gauche.

Le traitement de la paramétrite permet une disparition de ce facteur de dyspareunie : un bilan de la frigidity vaginale montre alors : une excellente libido avec sensibilité clitoridienne et corporelle, pénétration et sensibilité vaginale médiocre, orgasme 1 fois sur 5. Un premier traitement de un demi comprimé d'éthinyl oestradiol endopancrine locaux entraîne une amélioration de la sensibilité vaginale, mais avec poussée de mastose prouvant l'intolérance des oestrogènes par voie vaginale. Devant la réaction mammaire on institue un traitement par les ovules sur 3 cycles, qui n'entraîne aucune réaction mammaire, une amélioration de la sensibilité vaginale et de l'orgasme. La guérison persiste avec un recul de 18 mois.

Conclusion : bons effets des premiers cycles traités sur une frigidity vaginale du post-partum datant d'il y a 12 ans. Des effets semblables avaient été préalablement obtenus par des oestrogènes vrais, mais chez cette malade gynoïde, la thérapeutique par les oestrogènes avait donné une aggravation d'une mastose préexistante.

- 6 - Mme Doul... 31 ans, sans profession, consulte pour aménorrhée post-gravidique datant de 9 ans et traitée par cycles artificiels, ceux-ci ont comporté des doses très importantes et de plus en plus croissantes d'oestrogènes atteignant 10 + 10 + 2 + 2 milligrammes par mois de Folliculine suivis de 50 mg de progestérone. Ces doses énormes depuis 4 mois ne provoquent plus de saignement thérapeutique : aménorrhée par excès d'oestrogènes, provoquent une prise de poids de type obésité spongieuse, une mastose douloureuse avec prolongement axillaire du sein droit. Ces divers accidents thérapeutiques imposent un arrêt du traitement et de plus un bilan hormonal. Les ovules sont administrés pendant 20 jours dans le but d'améliorer la sensibilité vaginale préexistante (médiocre). Le traitement permet de la maintenir mais ne l'améliore pas.

Conclusion : cette observation est intéressante car elle montre :

1) divers dangers de l'oestrogénothérapie : pondéraux mammaire, voire aménorrhée thérapeutique.

2) l'intérêt de la thérapeutique est par contre difficile à juger car on peut se borner à souligner sa bonne tolérance, pondérale, mammaire mais on peut simplement dire que l'action thérapeutique sur la sensibilité vaginale a été aussi médiocre que l'oestrogénothérapie antérieure.

- 7 - Mme Krze... 21 ans, consulte pour leucorrhée abondante nauséabonde, Trichomonas, frigidity avec libido normale, sensibilité vaginale nulle, clitoridienne parfaite, orgasmétrie rare, 1 fois sur 20, stigmate de l'insuffisance du rapport oestrogènes/androgènes ou hypofolliculinie relative.

Un premier traitement entraîne une diminution de la leucorrhée, 2 ovules par jour pendant 20 jours ; à l'examen on constate une persistance des trichomonas, donc échec avec mise en évidence au Gram de germes banaux, au lugol de nombreux éléments mycéliens.

Un deuxième traitement, Flagyl plus mycostatine entraîne la disparition à l'examen cytobactériologique des trichomonas et guérison de la candidose ; persistance de la médiocre sensibilité vaginale.

Un nouveau traitement par les ovules de 2 mois ou 2 cycles, 1 par jour pendant 20 jours par cycle, n'empêche pas une rechute purement mycélienne, notable amélioration de la sensibilité vaginale.

Conclusion : cette observation est intéressante car elle montre que les médiateurs des oestrogènes sont contre indiqués, en tout cas tout cas tout à fait inactifs en cas de candidose vaginale sur les trichomonas, le traitement effectué sur le premier cycle a diminué l'intensité des leucorrhées et le nombre de trichomonas à l'examen direct, mais il n'a pas obtenu la guérison qu'a obtenu le trichonocide : Flagyl.

- 8 - EL... 46 ans consulte pour prurit génital féroce consécutif à une hystérectomie à 36 ans et qui n'a fait qu'augmenter depuis, une dyspareunie avec brûlures après les rapports. La malade signale qu'au cours des rapports, elle doit mettre de la salive. A l'examen : vagin sec sans érosions.

Un traitement de 2 ovules par jour pendant 20 jours entraîne au 15ème jour la disparition du prurit datant de 10 ans.

Pas d'amélioration au niveau du vagin, la dyspareunie persiste.

Au 2ème cycle, excellent résultat : aspect normal du vagin, rapports aisés ; les résultats se maintiennent 4 mois après.

Conclusion : résultats très intéressants car obtenus sur un prurit et une dyspareunie dus à une vaginite trophique, post-castration vieille de 10 ans.

- 9 - Mme Aub... 28 ans consulte pour leucorrhée, prurit, brûlures après les rapports avec des signes d'hypofolliculinie : peau grasse, seins petits, mamelons peu pigmentés ; un traitement de 20 ovules durant un cycle, donne dès la première moitié du traitement un succès spectaculaire sur le caractère sec du vagin, les brûlures, la dyspareunie, la leucorrhée, le prurit. Les rapports deviennent aisés. 7 mois après, il n'y a pas de rechute.

Conclusion : chez une femme jeune avec petits stigmates d'hypofolliculinie, une vaginite entraînant prurit, leucorrhée, dyspareunie, est contrôlée de façon spectaculaire par le seul apport des médiateurs oestrogéniques.

4. The fourth part of the document discusses the conclusions drawn from the study. It summarizes the main points and provides a final assessment of the overall findings, emphasizing the need for continued monitoring and evaluation.

5. The fifth part of the document provides a detailed overview of the methodology used in the study. It explains the various techniques and tools employed to ensure the accuracy and reliability of the data collected.

6. The sixth part of the document discusses the limitations of the study. It acknowledges the potential weaknesses of the research and provides suggestions for how these limitations can be addressed in future studies.

7. The seventh part of the document provides a detailed overview of the results of the study. It presents the findings of the research, highlighting the key areas where improvements can be made and the potential impact of these changes.

8. The eighth part of the document discusses the conclusions drawn from the study. It summarizes the main points and provides a final assessment of the overall findings, emphasizing the need for continued monitoring and evaluation.

9. The ninth part of the document provides a detailed overview of the methodology used in the study. It explains the various techniques and tools employed to ensure the accuracy and reliability of the data collected.

10. The tenth part of the document discusses the limitations of the study. It acknowledges the potential weaknesses of the research and provides suggestions for how these limitations can be addressed in future studies.

- 10 - Mme Der... 68 ans, sans profession, consulte pour prurit vulvaire, brûlures à la miction, prolapsus du 2ème degré s'aggravant à la station debout avec T A = 27 - 13 et polype du méat uréthral ; devant cette contre-indication opératoire, on essaie un traitement par les ovules : le prurit est contrôlé, sans amélioration des brûlures à la miction, qui doivent dépendre du polype, ni du degré de prolapsus, mais guérison du prurit.

Conclusion : effet très favorable sur un prurit génital dû à une vaginite mécanique, utérus prolaté sans aucune amélioration.

- 11 - Mme Serv.. 20 ans, consulte pour vaginite à trichomonas à rechute depuis 3 ans. Premiers rapports à 16 ans. Après une cure efficace sur les trichomonas au Flagyl, on tente un essai d'amélioration d'une frigidity vaginale constatée depuis 4 ans. On constate une mastose concomitante, non influencée par les médiateurs alors que des oestrogènes antérieurs par voie vaginale avaient provoqué une intensification de la symptomatologie mammaire droite. Mais c'est un échec.

- 12 - Mme Sen... 30 ans sans profession, consulte pour leucorrhée négligée depuis un traitement il y a 6 ans d'une métrite. Petite séborrhée avec acné prémenstruelle. Frigidité primaire pratiquement totale, libido nulle, excitation clitoridienne désagréable, vagin douloureux accroissant la tension nerveuse. L'examen montre un prolapsus du 1er degré avec rectocèle, petite exocervicité, vaginite mi-infectieuse, mi-mécanique ; une périnéorraphie est pratiquée postérieure et antérieure ; la frigidity est aggravée par la présence de la cicatrice du temps postérieur. Sur 2 cycles, 20 jours après les règles, les ovules rendent le vagin plus humide et les cicatrices assouplies. La libido est augmentée, les sensibilités vaginale et clitoridienne ne sont plus désagréablement ressenties et ceci va sans doute de fait avec la diminution de la tension nerveuse. L'orgasme est obtenu environ une fois sur 3 rapports. Ce traitement est interrompu à la suite d'une grossesse non souhaitée.

Conclusion : effet intéressant sur une frigidity primaire aggravée par une cicatrice de périnéorraphie.

- 13 - Mme Lan... 31 ans, consulte pour une frigidity vaginale primaire, avec libido nulle, orgasme rare. Les ovules essayés sur 2 cycles n'améliorent rien.

Conclusion : échec sur une frigidity vaginale primaire.

14 - Mme Sang.. 31 ans, castrée 10 ans auparavant pour tuberculose utéro-annexielle et présentant une hyper-réceptivité hormonale, chez qui l'implantation d'oestrogènes entraîne une tension douloureuse des seins entraînant l'insomnie et une prise de poids de 8 Kg de type gynoïde. D'autre part, cette méditerranéenne présente une hyper-réceptivité aux androgènes, accroissant une tendance à l'hirsutisme et au virilisme pilaire et déclenchant une acné séborrhéique thérapeutique : de faibles doses de para-oestrogènes pituitropes, 2,5 mg pendant 20 jours par mois et 50 mg de stérandryl-retard ; mais cette thérapeutique ne corrige pas une sensibilité vaginale nulle, une libido modérée, des orgasmes très rares, malgré une sensibilité clitoridienne parfaite, et un prurit avec leucorrhée, signe d'une vaginite de type hypofolliculinique. Un traitement de 2 ovules : 1 matin et soir pendant 8 jours, permet, sans agir sur le poids qui reste égal au poids de base, ni sur la mastose, de guérir la leucorrhée et le prurit, de rétablir la sensibilité vaginale et l'orgasme. Il suffit de prescrire pendant 15 jours chaque mois ce traitement pour assurer ces bons résultats.

15 - Mme Mons.. 55 ans, sans profession, consulte pour vaginite trophique post-ménopausique avec trichomonas, brûlures vaginales ; on pratique une série de 20 ovules entraînant dès le dixième jour une guérison : à l'examen histologique des frottis, les trichomonas ont disparu, mais il persiste de nombreuses cellules acidophiles avec halo périnucléaire qui s'observe fréquemment dans l'infection à trichomonas : aussi une cure par le gynoplix est systématiquement effectuée ; au point de vue cytologique : avant le traitement, les cellules superficielles sont rares, sans acidophilie et le frottis montre surtout des cellules intermédiaires ou basales externes ; après le traitement, il y a près de 75 % de cellules superficielles, quelques basales externes, l'histologie confirme donc bien l'action trophique de type oestrogénique.

Conclusion : observation très intéressante car montrant avec contrôle cytologique l'effet de type oestrogénique obtenu par les seuls médiateurs : cellules superficielles se substituant aux intermédiaires et permettant de réduire la vaginite à trichomonas dont toutefois nous considérons ce traitement pathogénique que comme un appoint, la présence d'un halo périnucléaire rendant dans ce cas particulier, la guérison suspecte.

16 - Mme Cail.. 31 ans, SP. consulte pour frigidité primaire, libido nulle, jamais d'orgasme, sensibilité vaginale nulle mais excellente sensibilité clitoridienne ; le vagin est sec ; il existe quelques stigmates de type diminution du rapport oestrogènes/androgènes secondaire à une 3ème grossesse, mais la frigidité vaginale est primaire ; un premier traitement de 20 ovules après les règles rend le vagin propre, gras, mais n'améliore pas la sensibilité vaginale, cependant disparition des leucorrhées. Un nouveau traitement d'un deuxième cycle montre la persistance de la guérison de la leucorrhée. D'autre part, les frottis sont de type hypofolliculinique.

Les 17 ceto à la limite supérieure de la normale, 8,9 mg de prégnandiols et 30 gammas de phénostéroïdes en phase lutéale soit une légère diminution du rapport oestrogènes/androgènes, c'est à dire une hypofolliculinie relative.

Conclusion : succès sur les leucorrhées de vaginite à germes banaux chez une hypofolliculinie relative ou de réceptivité.
Echec sur la frigidité vaginale.

- 17 - Mme Fro... 21 ans, consulte pour leucorrhée : la cytologie montre de nombreux éléments cytologiques de desquamation et des germes banaux, avec dyspareunie, petits stigmates d'hypoeostrogénie, et frigidité vaginale avec sensibilité vaginale nulle, libido modérée, sensibilité générale et clitoridienne excellente, orgasme rare. Le traitement entraîne un prurit qui le fait interrompre au bout de 15 ovules (ne devait pas être bien méchant), mais guérison des leucorrhées, déclenchement de la sensibilité vaginale, augmente la libido, rend l'orgasme quasi constant.

Conclusion : observation intéressante car elle montre l'efficacité du corps sur une frigidité vaginale et sur une vaginite à germes banaux, mais a donné lieu à un prurit qui toutefois n'a fait interrompre le traitement qu'après 15 jours.

- 18 - Mme Ler... 23 ans, consulte pour frigidité vaginale primaire, libido normale, sensibilité clitoridienne normale, sensibilité vaginale médiocre, orgasme une fois sur 5, trichomonas aux frottis, oligospermie ménorrhée. Les frottis sont de type hypofolliculinique ; les examens biologiques montrent en phase lutéale : folliculine normale, une hyperlutéinémie = 10,6 mg, 17 ceto = 11,7 mg, donc insuffisance folliculinique relative. Un traitement de 20 ovules par cycle sur 2 cycles de 33 et 35 jours entraîne une disparition des trichomonas, une apparition de nombreuses cellules superficielles à prédominance basophile et quelques cellules intermédiaires ; cliniquement, frigidité et orgasme sont améliorés.

Conclusion : observation intéressante car montrant l'efficacité cytologique des médiateurs oestrogéniques, leur contrôle d'une vaginite à trichomonas et une très belle amélioration d'une frigidité au cours d'une hypofolliculinie relative.

- 19 - Mme Gui... 29 ans, consulte pour leucorrhée et frigidité secondaire depuis 18 mois avec libido normale, sensibilité clitoridienne normale, orgasme 1 fois sur 3, vagin sec ; traitée pendant 20 jours, 2 ovules par jour.

Conclusion : résultat médiocre mais n'est apprécié que sur un seul cycle sur une frigidité vaginale de 18 mois ; amélioration des leucorrhées.

- 20 - Mme Des... 23 ans, consulte pour libido faible, sensibilité vaginale nulle, clitoridienne assez bonne, orgasme rare. A l'examen, il existe un vagin sec. Il s'agit d'une frigidity vaginale primaire. Traitée sur deux cycles par rapport vaginal de médiateurs chimiques, un mois après le début du traitement, il existe un vagin plus gras, 3 mois après, apparaît un développement de la sensibilité vaginale.

Conclusion : bons résultats sur une frigidity vaginale primaire.

- 21 - Mme Col.. consulte pour vaginite à trichomonas et germes banaux à rechute avec frigidity vaginale persistante au cours des améliorations : elle a subi de très nombreux traitements trichomonocides : gynoplix, Roquessine, Acétarsol, Mercryl, qui sont immédiatement suivis de rechute à l'arrêt du traitement. L'adjonction à celui-ci d'un demi-comprimé d'éthinyl-oestradiol tous les 2 jours du cinquième au 25ème jour du cycle permet l'absence de rechute sans antiseptique mais améliore l'humidification du vagin et sa sensibilité. La substitution à ces comprimés d'ovules de médiateurs oestrogéniques permet d'obtenir des résultats aussi bons et sur les leucorrhées et sur la sphère érogène.

- 22 - Mme Salat.. 31 ans, consulte pour des leucorrhées à germes banaux, métrite, vaginite de défloration avec prurit ; typologie androïde. Un traitement par les ovules entraîne une guérison du prurit et des leucorrhées dès le premier cycle. Au spéculum on trouve un nettoyage vaginal ; 4 mois après, le vagin est sec avec sensation de brûlures vaginales, symptomatologie contrôlée à nouveau par les médiateurs.

Conclusion : efficacité des médiateurs sur un prurit et des leucorrhées, par vaginite à germes banaux.

- 23 - Mme Hun.. 30 ans , consulte pour une vaginite mécanique avec libido faible secondaire à un accouchement d'un gros enfant avec forceps et épisiotomie : depuis la cicatrice d'épisiotomie entraîne une dyspareunie. L'orgasme qui était constant est devenu rare ; l'examen montre une exocervicité avec paramétrite gauche. Après un traitement anti-infectieux général et électrocoagulation locale, la dyspareunie diminue mais il persiste une douleur vaginale au niveau de la cicatrice d'épisiotomie, une muqueuse vaginale sèche, une sensibilité vaginale nulle. L'élément infectieux étant anihilé, un traitement par les ovules obtient la guérison de la dyspareunie. La sensibilité vaginale est partiellement retrouvée, la muqueuse vaginale humide, la cicatrice plus souple et indolore ; l'orgasme a lieu 9 fois sur 10.

Conclusion : très intéressante observation car montrant la guérison d'une dyspareunie et d'une frigidity secondaire par un traitement portant sur un seul cycle après réduction partielle d'élément infectieux ayant participé à la dyspareunie ; la restitution ad integrum de la sensibilité vaginale et l'assouplissement de la cicatrice vaginale ont chez une femme auparavant normale supprimé l'appréhension que les rapports douloureux et inefficaces avaient entretenue et permis la guérison vérifiée 6 mois après.

- 24 - Mme Ror.. 23 ans, vendeuse de chaussures, consulte pour leucorrhées datant de 2 ans durant tout le cycle, vaginite et discrète exocervicité, frigidity vaginale primaire, libido normale, sensibilité clitoridienne parfaite, sensibilité générale moyenne, vaginale nulle, orgasme rare ; typologie androïde.
- Un premier traitement par les ovules, 1 matin et soir, 15 jours après la fin des règles, entraîne une guérison des leucorrhées et nettoyage vaginal et de l'exoccl, un échec sur la sensibilité vaginale et ceci sur 2 cycles.

Durant le 3ème cycle, un comprimé par jour du 6è au 23è jour d'une dose importante d'éthinyl-oestradiol qui d'ailleurs bloque la ponte selon la courbe ménothermique donne un résultat meilleur puisque la sensibilité vaginale est discrètement améliorée et permet une fois d'obtenir un orgasme. Ce même traitement sur le cycle suivant ne permet pas d'obtenir un résultat plus net.

Conclusion : succès des médiateurs chimiques locaux sur une vaginite à germes banaux avec leucorrhée, échec sur une frigidity vaginale primaire que par contre une dose assez importante d'oestrogènes vrais améliore de façon discrète mais en bloquant la ponte.

- 25 - Mme Nic.. 21 ans, serveuse de café, consulte pour frigidity presque totale ; légère sensibilité clitoridienne, sensibilité vaginale nulle. Un traitement sur 2 cycles par voie locale d'éthinyl oestradiol, un comprimé par jour, 20 jours suivant les règles, entraîne un échec complet. Un traitement par les médiateurs sur un cycle donne une pénétration plus facile, muqueuse vaginale plus humide, une discrète amélioration de la sensibilité vaginale, mais pas d'orgasme. Par contre, cette malade qui présentait une difficulté à la fécondation depuis 18 mois avec spermogramme du mari normal, faible entre 50 et 65 millions a été fécondée au cours de ce traitement.

Conclusion : cette observation est intéressante car à l'inverse de la précédente, permet de noter un échec complet de l'éthinyl-oestradiol et une amélioration discrète par les médiateurs chimiques sur une frigidity vaginale primaire ; d'autre part, ce cas pose le problème de l'intérêt des médiateurs pour fluidifier la glaire dans les stérilités quand celle-ci est en cause, car l'apport des oestrogènes bloque en général la ponte et est donc de maniement délicat pour favoriser la pénétration des spermatozoïdes.

- 26 - Mme Mo... 21 ans, consulte pour frigidity primaire complète, générale, clitoridienne et vaginale de type hypohormonale chez une malade extrêmement anxieuse. Un traitement par les ovules sur 3 cycles donne un échec sur la libido, l'anorgasmie et seule est notée une augmentation de l'humidité vaginale permettant une pénétration facile qui reste indifférente.

Conclusion : échec sur une frigidity primaire chez une anxieuse, des médiateurs chimiques des oestrogènes malgré une augmentation de l'humidité vaginale.

- 27 - Mme Lou... 49 ans, sans profession, consulte pour une vaginite trophique post-ménopausique 3 ans après la ménopause se traduisant par des leucorrhées à germes banaux, un intense prurit vulvaire, des brûlures vaginales entraînant une dyspareunie.
Un ovule matin et soir pendant 15 jours amènent une guérison persistant 3 mois après et suffit à entretenir l'usage d'injection acide ; ultérieurement, une oestrogénothérapie per os est pratiquée.

Conclusion : succès rapide sur une vaginite post-ménopausique.

- 28 - Mme Ray.. 46 ans, serveuse, consulte pour vaginite trophique avec leucorrhées, prurit vulvaire, brûlures vaginales entraînant une dyspareunie et petites hémorragies provoquées par le coït, donc vaginite pré-ménopausique typique et de plus muqueuse fragile saignant au spéculum. Un traitement par 1 ovule matin et soir, 20 jours suivant les règles entraîne un aspect humide et souple du vagin, sans saignement à la pose du spéculum et une guérison des brûlures et des leucorrhées avec une persistance très atténuée du prurit.
Une seconde cure avec les mêmes doses amène une guérison totale : vagin propre gras, ne saignant plus, frottis montrent l'absence de cellules atypiques.

Conclusion : succès sur une vaginite trophique de la pré-ménopause avec brûlures, prurit, leucorrhée, dyspareunie par le seul apport des ovules n'ayant pas perturbé les cycles.

- 29 - Mme Dir... 25 ans, consulte pour une vaginite à germes banaux se traduisant par des leucorrhées régressant quels que soient les ovules antiseptiques employés, mais rechutant dans un délai n'excédant pas 5 jours après l'arrêt du traitement. Le traitement par les ovules institués simultanément dans les 20 jours suivant les règles à la dose de 1 par jour, permet cette fois une guérison qui 7 mois après l'arrêt du traitement, persiste encore.

Conclusion : observation intéressante car montrant l'indication majeure au cours des vaginites à germes banaux des ovules, la prévention des rechutes par l'action de type oestrogénique des médiateurs.

- 30 - Mme Mil.. 93 ans sans profession, consulte pour hémorragies vaginales interdisant les sorties qui restaient, son activité physique étant remarquablement conservée, le piment de son existence. Les examens complémentaires, biopsie de l'endomètre, hystérographie, frottis vaginaux exo et endocervicaux permettent ainsi que l'intégrité du tableau clinique d'éliminer un Néo. Un traitement anti-infectieux systématiquement pratiqué semble diminuer la fréquence journalière des petits saignements, mais ne les tarit pas. L'examen montrant une aplasie vulvo-vaginale avec muqueuse fragile qu'érodent les valves du spéculum fait instituer pendant 15 jours une thérapeutique par les ovules, 1 par jour qui, dès le 5ème jour, entraîne un arrêt des fausses métrorragies. Une rechute 3 mois après, discrète, réagit bien à un traitement de 20 ovules.

Conclusion : observation extrêmement intéressante car concernant une aplasie vulvo vaginale particulièrement intense et tardive, et contrôlée par le seul traitement local particulièrement utile car l'oestrogénothérapie chez une femme aussi âgée était d'un emploi extrêmement périlleux.

- 31 - Mme Dej... 47 ans, consulte pour prurit vulvaire préménopausique. L'examen montre un aspect de vaginite trophique avec muqueuse fragile : vagin sec. Un ovule matin et soir pendant 20 jours entraîne dès la première semaine une disparition du prurit. L'examen, un mois après, montre une muqueuse saine.

Conclusion : succès sur un prurit vulvaire dû à une vaginite trophique préménopausique.

- 32 - Mme Gar... 29 ans, consulte pour leucorrhée et frigidity primaire avec libido nulle, sensibilité clitoridienne normale, vaginale nulle, brûlures vaginales entraînant une dyspareunie et vagin sec ; enfin l'orgasme est rare. La typologie androïde, le caractère viril. Un bilan hormonal montre en phase lutéale, une hyperandrogénie 17 ceto à 14 mg, phénolstéroïdes à 30 μ ; prégnandiol à 8,9 mg ; au spéculum, un vagin sec avec discrète exocervicité, aspect de vaginite avec muqueuse sèche et germes banaux. Un traitement, 1 ovule chaque soit pendant 20 jours supprime les brûlures au rapport donc la dyspareunie, facilite la pénétration, permet l'orgasme 1 fois sur 3, entraîne une disparition des leucorrhées.

Conclusion : cette observation est intéressante car elle montre chez une femme jeune avec insuffisance folliculinique relative ($\downarrow$ oestrogènes / androgènes) une efficacité nette du traitement non hormonal par les médiateurs chimiques.

- 33 - Mme Ver... 32 ans, sans profession, consulte pour frigidity secondaire : la libido est excellente de 21 à 30 ans, puis diminue : depuis 18 mois, elle est nulle sans qu'il soit possible d'en trouver une cause. De plus, quelques leucorrhées, dyspareunie aux rapports profonds, $\downarrow$ oestrogènes / androgènes, typologie androïde ; au spéculum, on trouve une vaginite banale, pas d'exocervicité, une paramétrite gauche. Un traitement anti-infectieux suivi de vaccino-thérapie entraîne la guérison de la paramétrite gauche et des douleurs aux rapports profonds, mais persistent les leucorrhées et la nullité de la libido. Un ovule matin et soir pendant 20 jours sont très bien tolérés : la libido reste médiocre mais n'est plus nulle, la sensibilité clitoridienne reste nulle, la pénétration et la sensibilité vaginale appréciées à 40 % de jadis, l'orgasme toujours absent, l'humidité vaginale augmentée : au spéculum, une muqueuse saine, enfin une guérison des leucorrhées et des brûlures.

Conclusion : observation particulièrement intéressante car dans une frigidity secondaire totale montre un effet net de l'apport des médiateurs oestrogéniques sur la sensibilité vaginale, la sensibilité clitoridienne restant nulle.

b - Déductions sur la valeur du traitement

α Tolérance

Elle est dans l'ensemble excellente. La grande maniabilité du traitement n'a pas besoin de tenir compte ni de la nature de l'hypofolliculinie absolue relative ou de réceptivité ni de l'âge. Elle n'exige aucun examen biologique préalable. Aucun accident analogue à ceux observés avec l'oestrogénothérapie vraie n'a été observé ; nous avons tout particulièrement noté l'absence de rententissement sur la courbe ménothermique et la ponte ovulaire, l'absence de toute réaction hémorragique utérine, l'absence de toute mastopathie notamment chez des femmes ayant antérieurement observé de tels aléas secondaires à l'administration d'oestrogènes, ni d'accidents nerveux... tout particulièrement spectaculaire est apparue la parfaite tolérance chez une femme de 93 ans (observation 30), traitée pour fausses métrorragies par érosion vaginale au cours d'une aplasie trophique post-ménopausique.

Il n'a été tout au plus observé au cours de 33 observations qu'un prurit (observation 17) qui d'ailleurs n'a pas empêché l'activité du traitement qui a pu être poursuivi 15 jours. Encore est-il qu'en ce cas l'absence d'une recherche de mycélia ne peut permettre d'éliminer l'existence d'une candidose méconnue. En effet, les vaginites mycosiques sont la seule contre-indication que nous avons d'ailleurs "à priori" prévue. Nous avons pu en vérifier l'authenticité : observation personnelle, Madame Plan... 33 ans, consulte pour prurit vulvaire avec brûlures vaginales entraînant une dyspareunie.

Sans examens complémentaires, la malade est soumise à un traitement par les ovules 1 chaque soir du 5ème au 25ème jour. Les ovules sont mal tolérés entraînant de fortes brûlures vaginales et une augmentation du prurit vulvaire. Un examen cytologique montre à la coloration de lugol la présence de nombreux mycélia. Cette observation est intéressante car elle confirme le caractère aggravant des médiateurs chiniques comme de la folliculine au cours de candidoses vaginales (M. ANSEL 1957). Ce fait est aisé à comprendre lorsqu'on se rappelle que les candidoses sont traitées par l'alcalinisation et que les oestrogènes ou leurs médiateurs provoquent une acidification due à la transformation du glycogène en acide lactique par les bacilles de DODERLEIN.

β. Posologie

La posologie habituelle a été de 1 ovule chaque soir durant les 20 jours consécutifs à la fin des règles soit en pratique du 5ème au 25ème jour du cycle. Rarement, 1 ovule a pu être conseillé matin et soir notamment dans des frigidités anciennes. La plupart des traitements n'ont dû être poursuivis qu'au cours d'un ou deux cycles.

Mais dans des indications particulières, vaginites à rechutes frigidités rebelles, des traitements prolongés ont dû être conseillés sur plusieurs cycles consécutifs.

8. Efficacité du traitement selon les indications.

- Etiologiques : les vaginites

Trophiques : 1 - 3 - 8 - 9 - 14 - 15 - 27 - 28 - 30 - 31

10 ont été traitées, dont :

- 6 post-ménopausiques : 1 - 8 - 15 - 27 - 30 - 31

- 1 pré-ménopausique : 28

- 3 chez des hypofolliculiniques vraies en pleine maturité vaginale : 3 - 9 - 14.

9 ont été guéries rapidement, en quelques jours sur un seul cycle.

1 fois, l'effet a été moins spectaculaire (observation 15) peut être expliquée par les trichomonas.

Dans 2 cas, la muqueuse fragile et saignant au contact a été guérie.

Aplasie vulvo-vaginale (observation 30)

1 seule a été traitée et rapidement guérie. Ces résultats sont tout à fait impressionnants, car ils sont dans l'ensemble excellents et malgré l'âge souvent élevé, obtenus sans le moindre incident.

Autres vaginites :

à trichomonas - obs. 7 - 11 - 15 - 18 - 21

- 5 furent traitées parce que présentant malgré un traitement trichomonocide une nette tendance aux rechutes (n° 11).

Nous avons obtenu :

- 1 guérison

- 2 améliorations après trichomonocides

- 2 échecs dont un parce qu'il existait une candidose vaginale.

... ..
... ..
... ..

... ..

... ..
... ..

... ..

... ..

... ..

... ..
... ..

... ..

... ..

... ..

(06)

... ..
... ..
... ..

... ..

... ..

... ..
... ..

... ..

... ..

... ..

Sur 9 vaginites à germes banaux, traitées, nous avons obtenu :

- 8 guérisons rapides en 1 seul cycle traité
- 1 amélioration.

En corollaire à l'efficacité des vaginites à germes banaux, dans un cas une fécondation ayant eu lieu chez une femme peu fertile, il semble que les médiateurs chimiques par voie vaginale mériteraient d'être étudiés comme fluidificateur de la glaire dans le cas de stérilité conjugale. On sait que les oestrogènes sont dans ces cas utilisés mais avec difficulté car il faut les administrer à une dose suffisante pour augmenter la perméabilité de la glaire aux spermatozoïdes, mais insuffisante pour bloquer la ponte ovulaire.

D'autre part, bien que nous n'ayons pas eu l'occasion d'en traiter, il aurait été intéressant d'étudier l'efficacité des ovules aux médiateurs chimiques oestrogéniques chez la petite fille. En effet (SERSIRON, Revue du Praticien Nov. 1959) elles sont un exemple de vaginites avec alcalinisations vaginales attribuées à l'insuffisance d'imprégnation oestrogénique vaginale.

Sur 3 vaginites mécaniques dont une avec vaginisme, nous avons obtenu 3 améliorations.

Dans les vaginites, l'intérêt est variable selon la variété, adjuvant et simple, préventif des rechutes dans la vaginite à trichomonas, parfois curable à lui seul dans la vaginite à germes banaux, particulièrement utile dans les vaginites mécaniques où les armes thérapeutiques non chirurgicales sont à peu près inexistantes.

- Symptomatiques, amenant à consulter

Prurit

Sur 10 cas, nous avons obtenu en 1 seul cycle :

- 9 guérison : 4 - 8 - 9 - 10 - 14 - 22 - 27 - 28-31
dont une spectaculaire : 8
- 1 amélioration

Symptôme "brûlures vaginales"

Sur 9 cas, nous avons obtenu :

- 8 guérisons : 1 - 3 - 8 - 9 - 10 - 15 - 27 - 28-32
- 1 échec : 7

Dyspareunie

Sur 8 cas de dyspareunie, nous avons obtenu

- 7 guérisons : 8 - 9 - 23 - 27 - 28 - 32 - 33
- 1 amélioration : 17

3 fois, la dyspareunie s'accompagnait de vaginisme.

Métrorragies

1 cas fut guéri

Etude sur la frigidité

Il y eût 19 cas dont :

- 12 primaires
- 7 secondaires

Pour les 12 frigidités primaires nous avons obtenu :

- 2 guérisons
- 5 améliorations,
- 5 échecs

Pour les 7 frigidités secondaires :

- 1 s'accompagnait d'une dyspareunie par cicatrice douloureuse d'épisiotomie ; l'une et l'autre furent guéries
- 4 améliorations
- 2 échecs.

5 fois la libido était nulle

- 2 fois elle l'est restée
- 3 fois elle a été améliorée

2 fois la sensibilité clitoridienne était nulle et l'est restée

1 fois elle était présente mais psychologiquement refusée (obs. 12) et est devenue acceptée.

Dans 15 cas, la sensibilité vaginale était nulle, dans 3 médiocre, dans 1 douloureuse.

5 fois elle est redevenue normale

10 fois elle a été améliorée

4 fois il y a eu échec.

L'orgasme était absent dans 6 cas (frigidité vaginale absolue), très rare dans 13 cas (frigidité vaginale partielle).

2 fois dans 6 cas de frigidité vaginale absolue, l'orgasme a été obtenu après le traitement de 2 cycles (obs. 4) les 4 autres n'ont pas été corrigés. Par contre 10 des 13 cas de frigidité partielle ont été améliorés,

- après 1 cycle traité : 14 - 17 - 21 - 23 - 25 - 33

- après 2 cycles traités : 12 - 18 - 20

- après 3 cycles : 5

8. Au terme de notre étude personnelle, nous avons pu vérifier que les ovules aux médiateurs chimiques sont effectivement actifs dans tous les types d'hypofolliculinie quelle qu'en soit la variété absolue, relative ou de réceptivité ; ils sont efficaces dans les vaginites trophiques quel qu'en soit l'âge et l'intensité. Cette indication apparaît tout particulièrement spectaculaire. Ils sont intéressants dans les vaginites mécaniques et les cicatrices douloureuses vaginales car permettent une thérapeutique dans des indications où les traitements médicaux sont particulièrement pauvres. Ils exercent une action très nette dans les vaginites à germes banaux et semblent mériter un rôle adjuvant dans la prévention des vaginites à trichomonas. Nous n'avons pu en tester l'intérêt dans 2 indications proches où il aurait été logique de les essayer : fluidification de la glaire cervicale et vaginites des petites filles.

4 indications symptomatiques sont particulièrement intéressantes : prurit vulvaire, brûlures vaginales, dyspareunie, pseudo-métrorragies par érosions vaginales trophiques.

Enfin, une affection doit retenir tout particulièrement l'attention ; la frigidité vaginale qui se trouve améliorée dans une proportion non négligeable de cas, 2 facteurs de bon pronostic étant les caractères partiels et secondaires de cette affection, tout particulièrement dans la frigidité du post-partum, cette fréquente efficacité dans les formes secondaires est d'autant plus heureuse que ce sont en règle les formes de frigidité les plus difficilement acceptées.

LES DANGERS DES OESTROGENES ET
L'INTERET, DANS LEURS INDICATIONS THERAPEUTIQUES
VAGINALES, DE L'APPORT LOCAL DES
MEDIATEURS CHIMIQUES OESTROGENIQUES.

CONCLUSIONS

1. L'oestrogénothérapie expose à des dangers bien définis, dangers propres aux oestrogènes qu'ils soient utéro-ovariens, mammaires ou extragénitaux, et dangers d'aggravation de troubles préexistants.
2. L'établissement de règles de prescription très strictes, l'emploi de formes modifiées (paraoestrogènes, association à des hormones antagonistes), l'emploi de l'apport local d'oestrogènes ne permettent d'éviter avec certitude les dangers de l'oestrogénothérapie.
3. L'emploi des médiateurs chimiques des oestrogènes peut constituer une modalité thérapeutique capable d'éviter les dangers de l'oestrogénothérapie.

Ils peuvent être utilisés par voie générale ou locale afin d'obtenir des effets utérins et généraux analogues à ceux de l'oestrogénothérapie.

Mais il semble particulièrement intéressant d'effectuer leur apport direct pour obtenir des effets oestrogéniques locaux : cela avait été proposé pour l'endomètre et en dermatologie. Nous nous sommes proposés de l'étudier sur la muqueuse vaginale.

4. La nature même des médiateurs chimiques de la folliculine a fait l'objet de multiples travaux. Les plus classiques ont mis en évidence la nature acétylcholinique des médiateurs oestrogéniques, mais des critiques à une conception purement acétylcholinique de la médiation oestrogénique ont pu être légitimement émises : selon les récepteurs et les espèces, l'action oestrogénique n'est simulée par l'acétylcholine que plus ou moins nettement. Le blocage par les anticholinergiques (dont l'atropine) des effets de l'oestrogène n'est, lui aussi, que partiel. A côté du médiateur acétylcholinique, il faut faire place à un second médiateur de l'activité des oestrogènes, le médiateur histaminique. Son importance soupçonnée dès 1924 semble dans les travaux les plus récents prédominante.
5. La formule d'ovules se proposant d'obtenir les actions trophiques et érogènes de l'oestrogène sur la muqueuse vaginale doit comporter l'ensemble des médiateurs oestrogéniques, soit l'histamine (1 cg) et le médiateur acétylcholinique sous la forme d'un sel stable (chlorhydrate de carbaminoylcholine 1 mg) protégé de sa destruction in vivo par un anticholinestérasique (néostigmine : 3 mg), et potentialisé par un apport de Potassium (ClK : 1 cg).
6. Les indications que nous nous sommes proposés d'explorer devaient être représentées par les divers modes d'expression de l'hypofolliculinie vaginale qu'elle soit vraie (absolue ou relative) ou de réceptivité : mode d'expression trophique = vaginites trophiques, vaginites hypofolliculiniques à germes banaux et à trichomonas, vaginites mécaniques ; mode d'expression érogène, la frigidité vaginale.

La fréquence de la perte de la sensibilité vaginale telle que peut la réaliser une hypofolliculinie vraie au cours de frigidités féminines ne comportant pas cette insuffisance hormonale permet d'évoquer l'hypothèse de sa nature pseudo-endocrinienne et d'envisager la frigidité vaginale féminine comme une expression d'hypofolliculinie de réceptivité vaginale tantôt secondaire (à des causes psychiques, à une obésité...) tantôt primaire (constitutionnelle, de certaines maigreurs "androïdes"...).

7. Après l'énoncé de 33 observations personnelles sur le traitement d'affections vaginales par les ovules aux médiateurs chimiques oestrogéniques, la valeur de cette thérapeutique est analysée.

La tolérance s'est avérée excellente, il n'a été noté aucun des accidents observés avec l'oestrogénothérapie vraie (notamment pas de blocage de la ponte ovulaire selon la courbe ménothermique, pas de réaction hémorragique utérine, pas de mastopathie, ni d'accidents nerveux notamment chez les femmes ayant antérieurement observé de tels aléas secondaires à l'administration d'oestrogènes).

Nous avons pu vérifier que la contre-indication à priori prévisible avec une thérapeutique acidifiante constituée par la candidose vaginale est réelle.

La posologie moyenne a été d'un ovule chaque soir du 5ème au 25ème jour du cycle. Elle n'a été poursuivie le plus souvent qu'au cours d'un ou deux cycles, des traitements plus prolongés n'intervenant que dans des indications particulières (vaginites à rechute, frigidités rebelles...).

Les résultats ont été dans les indications étiologiques, les suivants :

Vaginites trophiques 10 cas, 9 guérisons rapides (au cours du premier cycle traité), 1 en deux cycles.

1 guérison d'une aplasie vulvo-vaginale.

5 cas de vaginites à trichomonas mettant en évidence une action adjuvante dans la prévention des rechutes. Par contre l'action a été très nette dans 9 vaginites à germes banaux avec 8 guérisons, dès le premier cycle et une en 2 cycles.

Enfin 3 vaginites mécaniques de traitement médical particulièrement délicat (prolapsus, cicatrice douloureuse de périnéorraphie et d'Épisiotomie) ont été nettement améliorées.

Sur le plan symptomatique, l'action a été très nette sur le prurit (10 cas : 9 guérisons, 1 amélioration), le symptôme "brûlures vaginales" (9 cas : 8 guérisons, 1 échec), la dyspareunie (8 cas : 7 guérisons, 1 amélioration partielle).

Enfin une pseudo-métrorragie par érosion de la muqueuse vaginale a été guérie.

Nos observations de traitement de la frigidité ont porté sur 19 cas, 12 frigidités primaires, 7 frigidités secondaires. Pour les 12 frigidités primaires : 2 guérisons, 5 améliorations, 5 échecs. Pour les 7 frigidités secondaires, 1 guérison, 4 améliorations, 2 échecs.

La libido nulle en 5 cas a 3 fois été améliorée.

La sensibilité clitoridienne lorsqu'elle était nulle (2 cas) n'a pas été modifiée. Par contre la sensibilité vaginale a dans ces 19 observations été 5 fois normalisée, 10 fois améliorée, 4 fois non modifiée. Dans les 6 cas d'anorgasmie absolue, la guérison n'a été obtenue que 2 fois, mais elle a été obtenue 10 fois dans 13 cas de frigidité vaginale partielle.

8. Ainsi nous avons pu vérifier la valeur thérapeutique de l'apport vaginal de l'ensemble des médiateurs chimiques oestrogéniques dans diverses formes d'hypofolliculinie vraie ou de réceptivité.

L'action est tout particulièrement nette dans les vaginites trophiques, les vaginites à germes banaux. Sur le plan symptomatique les résultats sont très nets sur le prurit vulvaire, le symptôme brûlures vaginales, la dyspareunie, certaines formes de vaginisme et les fausses métrorragies par érosion vaginale.

Elle est intéressante dans les cicatrices douloureuses après périnéorraphie, épisiotomie... et comme traitement de "rajeunissement de la muqueuse vaginale" (H. Robert) au cours de prolapsus.

Leur indication dans la frigidité vaginale féminine est de pronostic d'autant meilleur que la forme est partielle et secondaire, particulièrement dans celle du post-partum. Le fait est heureux car les formes secondaires sont souvent le plus difficilement acceptées.

Les résultats obtenus autorisent à placer au premier rang des thérapeutiques médicales de la frigidité, l'apport des médiateurs oestrogéniques et à penser qu'il faut dans la physiopathologie de cette affection faire jouer son rôle à l'hypofolliculinie de réceptivité vaginale.

Vu, le Président de thèse :

Professeur G. BROUET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

B I B L I O G R A P H I E

- LEBEAUX-FERNET - Abus des Hormones - C.M. 76 n° 2 9.1.1954 109. 40
- LELINE A. - Les problèmes de la frigidité féminine. Sem. Hop. Paris 22 mars 1950
6, n° 22 1007-1013
- ANDERSON H.E. - Clinical use of estrogen in uterine prolapse, J.A.M.A., 168
2) 13 sept. 1958 - 173 - 174
- ENSEL M. - mycoses et champignons parasites de l'homme (G. DOIN Ed.) Paris 1957
- ENSELMI F. - Della Bella E. Genovese E. - Sulla capacita di determinati farmaci di modificare alcuni effetti da oestrogeni.
Arch. int. Pharmacodyn 103 1955 - 467-477
- ITAKI M.R. - Les infections génitales à trichomonas en clientèle privée
R. de la Soc. F. de gyn. 1958 28 6 333
- LUK H. - les psychoses ovariennes et leur traitement. Sem. Hop. Paris 1956, 32
2978 - 2379
- Psychoses hyper et hypofolliculiniques - Sem. Hop. Paris t. 32 n° 6 26/1/1956
3 - 324
- LUK H. - LABOMELI, LEURET. - psychoses hyperfolliculiniques et clinique humaine,
dans l'expérimentation animale. - Ann. Médico. Psycho (3) mars 1939 - 446-459
- LUK H. - de quelques psychoses endocriniennes - Le Progrès Méd. 66, 44, 29.10.1938
53-1454
- RENNARD RENON A. - Le problème de la frigidité féminine. Gynéc. prat. 1955, 6, 4 :
3 - 262
- NET A. et HARTELMANN J. - les rapports sexuels et leurs déficiences chez la femme
(igot, édit.) Paris 1955, 208 p.
- SAJAN - MARCUS S. - FERRIER - ROUBLETT, LEMOINE P. - l'orgasme. Santé Publique 14
1 - 5. 1961
- SANCHI J. - sur un cas de psychose ovarienne et son contrôle par les frottis vaginaux
emploi d'androgènes non virilisants - CR. Soc. F. Gynéco. 36, 8 déc. 1956, 502-508.
- RY R. et PARDON. N. - Etude critique de l'hyperfolliculinie - Gyn. Obst. 51, 5
52 - 458-469 - 473
- UCHARD G. - le vaginisme - Lyon méd. 20 avril 1952 - 186, n° 16, 254-255.
- URG R. - Syndrome tardif d'oestrogénisation abusive - Bureaux méd. 33, 42,
10.1953 - 2113-2119.
- ROLI J., PARAF A. CHARBONNIER A., VALLIN J. - implantation d'oestrogènes apparemment
divis d'un cas primitif du foie, Rev. int. d'Hépatc 3, 4, 1953 - 497-510
- RRON MC. intérêt du pH et des frottis dans les vaginites de la puberté.
Soc. Fr. Gyn. n° 1958

- ANEL Y.- le traitement du vaginisme - Gaz. Méd. Franc. 1949 - 56 n° 8 - 329-330
- HAMBON Y.- et LEPREIN H.- des effets morphogènes de l'histamine administrée in situ sur l'utérus de la lapine en phase progestative artificielle.
R. Soc. Bio. 146, 1-2 Janv. 1952 821-824
- HAMBRAUD R.- traitement de la trichomonase conjugale- Hist. Médec. 1961, 11, 7 :
-13.
- HAPPAZ G.- les acquisitions récentes sur la trichomonase.
M. de France 2.7.1958 - 1291-1300.
- HAPPAZ G.- Les infestations à trichomonas. Masson Edit. PARIS 1957.
- FARTIER M.- le point de vue du gynécologue devant la frigidity
L. 13 (4) Décembre 1953
- OPELMAN L.S.- Etudes et recherches au sujet de l'action cholinergique de la folliculine, de l'influence épileptique de l'acétylcholine et du rôle favorable des androgènes dans le traitement de l'épilepsie ovarienne.
- ORNU P.- Médiateurs chimiques et troubles des règles (essai thérapeutique par applications endo-utérines) Thèse 1953
- OUJARD R.- Régulation neuro-végétative de la croissance et de l'équilibre tissulaires
igot Edit. Paris 1957 - 90 pages.
- UMAS P.- Aspects endocriniens de l'anaphrodisie féminine. Union méd. Canada
mai 1956 85, n° 5 539-542.
- PERRAT M.B., VALLIN Y. - du danger de l'hexoestrol dans le traitement de l'alopecie
des vieilles dames. La Pro. Méd. 67, 27 30 mai 1959.
- URLACH J. et HABIB G.- traitement de l'acné séborrhéique par l'apport local des M C
de la folliculine. - Thérapie 1959, 14, 297-303.
- ALIS HAVELOCK- Etude de psychologie sexuelle - 12 vol. Mercure de France
- GENNES.- Conception actuelle du syndrome d'hypofolliculinie - Soc. Fran. de Gyn.
rp. Sc. Ed. Paris 1951, 130-146
- OLDRACH C.- La trichomonase vaginale - aspects cliniques et thérapeutiques.- J. Méd.
Chir. Prat. 132 1er n° de Juil. 1961. 545-549
- LEENHIL J.P.- Traitement de la frigidity chez la femme.
néc. prat. 1957, 8 n° 3, 139-148.
- EGUAN Y.- à propos d'anénorrhées rebelles soignées par des instillations utérines
acétylcholine. La Clinique 53, (524) 1958, 371-380.
- YOMAR J.- Les accidents d'origine thérapeutique en hormonologie sexuelle. Conc.
d. 83, 48, 2 déc. 1961, 6151-6156.
- LPERN B.N.- Histamine non soignée et son métabolisme. Thérapie 1961, 16, 459-471
- CHTER C.- Lev. M. SOSKIN S.- The relation of hyperemia to the action of estrin,
docrinol 26, 1, Janv. 1940 - 73-79.
- RSCHBERG A.D. et HUIDOBRO H.- Suppression pharmacodynamique de l'oestrus artificiel
chez la rate castrée. Thérapie t.8 n° 6 1953, 893-897.
- RSCHBERG A.D.- Utilité de l'intradermo-test à la folliculine après la ménopause.
c. Méd. Clin. des Hôp. pub. de France - Séance du 11.6.56.

- HERSCHBERG A.D.- Les traitements non hormonaux du syndrome prémenstruel. Bull. Soc. Fr. de gynéco. XXV, n° 7 - 11.1955.
- HITSCHMANN E. et BERGLER E.- la frigidité de la femme.- Rev. Franc. Psychanal. 1935 3, n° 2 in BERNARD 1955.
- HOLDEN R.B.- Vascular réaction of the uterus of the immature rat. Endocrinol 25 (10) 1939 - 593-596.
- JAMES M.- à quoi servent les frottis vaginaux - CM 83 (28) 15.7.1961 - 3907-3910.
- JOHNSON T.H. and shelesmyak M.C.
- Histaminic-oestrogen-progesterone complex associated with the decidual cell reaction and with ovum implantation. Endocrinology 17, 1958, XXI-XXII
- LEIN et MAYER G.- C.R. Soc. Biol. 1948 in BERNARD 1955
- LAFONTANT O. - les excès oestrogéniques en thérapeutique et leurs conséquences. Rev. Franc. Gyn. Obst. 51, 9.10.1956 - 326-339.
- LANG W.R.- Expériences in a vaginitis clinic- J A M A 174 (14) 3 déc. 1960 814-1817.
- LECOQ R., CHAUCHARD P., MAZOUÉ H.- Les modifications apportées par les principales hormones aux effets nerveux de l'adrénaline, de l'acétylcholine et de l'histamine. Thérapie 1953, 8, n° 5 - 732
- LYONNET R. et BLANC P.M. - A propos de l'utilisation de la vitamine PP dans les ménorrhées. Bull. Féd. soc. gyn. 6 (2) 1954, 77-78
- MAGNIN P.- Physiologie des oestrogènes chez la femme. Rev. Lyonnaise de méd. novembre 1957
- MARCEL J.E.- La frigidité féminine - Feuillots médicaux n° 41 - janvier 1959.
- MARIE J. SEE G., BRICAIRE H. et GUEDENEY J.- Soc. de Ped. Séance du 15 mai 1956 in Sem. des Hop. p. 2824
- MAYER M., LIEVEAUX A.- L'étiologie des leucorrhées en dehors de la grossesse. Gyn. et obst. 60 - 1 - 1961
- MARS E.- Dyspareunie.- Brit. Méd. J. n° 5093 - 16 août 1958 - p. 443-445
- MONEY J.- les composants de l'érotisme chez l'être humain.
-) les hormones et leurs rapports avec la morphologie sexuelle et le désir : 132 3 mars 1961. 239-248.
-) l'orgasme et la somesthésie génitale. The S. of nerv. and Mental - Dis. Baltimore 132 - 4 avril 1961 - 289-297.
- MULLER H.- Leucorrhée. La clinique - sept. 1959
- MURDOCH R., BLACK W.P. - Senile vaginitis treated with dienoestrol cream. Brit. Med. 5153 - 10 oct. 1959, 678-679
- NETTER A. et GORINS A.- Cancer mammaire et hormones - Vi réun. des endo. de L. Franc. Bruxelles 24.26.6.61.
- NETTER A. - Gyn. Flammarion ed Paris - hormones, oestrogènes p. 149-154.

- ETTER A.- Le traitement de la vaginite à trichomonas.- Sem. Médicale - 20 Juin 1959
5, n° 23 - 638-640
- IKOLOR P.- L'action de l'histamine sur certaines glandes endocrines. Souremenna
iditzina Sofia, 7, 1957, 3-8.
- PPO G.T.- Influenza dell'istamina exogena sull' apparato genitale della rata
lbina. Bol. Soc. Ital. Biol. sper. 32 (10.11) oct-nov. 1958, 1365-1366.
- SKASSON V.- Influence des hormones ovariennes et de l'énervation sur les catecho-
amines de l'utérus du rat. Acta Endo. 34, (1) mai 1960, 38-44.
- AULY R.- Considération sur la pathologie des fonctions psycho-biologiques et
pécialement des fonctions sexuelles et érotiques de la femme. Bruxelles Méd. 1951
1, (6) p. 293-309.
- FERRAULT M. et B. KLOIZ.- Traitement du syndrome commun de la ménopause climatérique
em. Hôp. Paris 10 Juillet 1961, 37 numéro 38-39, 2189-2197.
- FERRAULT M. et KIRCH F.- Médiateurs chimiques et fonction ovarienne- Sem Hôp. Paris
O.2.56, 32, 9. 489-494.
- FERRAULT M. et KIRCH F.- Premiers documents cliniques concernant l'utilisation des
édiateurs chimiques in situ au niveau de l'endomètre dans le traitement de certains
troubles de réceptivité hormonale. Thérapie 1952, 7, n° 2 p. 97
- ETRESCO V.- Le traitement par les médiateurs chimiques appliqués par voie vaginale
n gynécologie. C.R. Soc. Fr. de gyn. 27 (5) Mai 1957, 213-218.
- INOLLI G.- Le prurit vulvaire. Minerva Medica 51 88 3 Nov. 60, 374I-3743.
- REEDY JR.K. and AITKEN E.H. The effect of estrogen on water and electrolyte metabo-
ism. I. the normal. Jcf Clin I west 35 4, 1956, 423-451.
- ROBERT H.- Traitement médical des prolapsus génitaux. Rev. de Prat. 8 (10),
Août 1958, 1099-1101
- CBINSON M.R., M.D., F.A.C.S., New-York, and ZONDEK B.- Experimental attempts to
ronote uterine GROWTH. Amer. J. obs a - gyn. 8 1924, 83-99.
- DOUX G., MARCHAL G. et RAPP P.E. - inconvénients et dangers des oestrogènes donnés
fortes doses après la ménopause. Bul. Fed. Soc gy. Obst de L.F. 5, 2, 1953, 213-216.
- DOUX G., MOCQUOT A.- Les intermédiaires chimiques en pratique gynécologique courante.
gyn. pratique 8 (2) 1958 105-112
- ALLET et SERSIRON D.- Essai de thérapeutique pratique des leucorrhées de la petite
fille. CM. 15.XI.58, n° 46, 80
- EGUY J.- Maladie des oestrogènes. Sem. Hop. Paris 25, 2 avril 1949, 1301-1304
- SERSIRON D. diagnostic et traitement des troubles gynécologiques de la petite fille
n pratique courante. Rev. du Prat., IX, n° 30, 21 Nov. 59, 3196-3203.
- OPHIAN J.- Oestrogens and Salt Retention. Brit. Méd. J. II, 4988, 11 août 1956, 361
- OSKIN S.- Action directe des centres nerveux sur l'endomètre conséquences des
injections de Prostigmine. JAMA 1946, 114, 2090.
- PAZIANI E. et SZEGO C.M.- Influence de l'oestradiol et de la cortisone sur l'his-
tamine utérine chez le rat ovariectomisé. Endocrinology 63, n° 5, nov. 1958, 669-678.
- PAZIANI E. et SZEGO C.M.- Further evidence for mediation by histamine of oestrogenic
stimulation of the rat uterus. Endocrinology 64, May 1951, 713-723

VERPAULT M.- Peut-on traiter les vaginites trophiques autrement qu' par les oestrogènes ? - Gyn. pratique 11 1960, 247-250.

LEZENT et ROUGERELLE.- Amenorrhée après oestrogénothérapie interrompue. Résultats obtenus par les frottis vaginaux.- C R. soc. Franc. gyn. 23, 6 octobre 1953, 161-163.

ACKER H.- Der zyklische Wandel der vegetativen Tonuslage durch die Ovariehormone (variations cycliques du tonus neuro-végétatif par les hormones ovariennes). Med. Welt 1960, 1 : 50-54

MINOTTI S.- Leucorrhée EMC n° 3 , 1959

MACCO M., FERRARA C. Aumento Dell'equivalente istaminico del sangue dopo carica di pilliculina. Boll. Del. Soc. Ital. di Bio. Speri. 25 n° 7, 1949. 1198 - 1201

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE PREMIERDANGERS DE L'OESTROGENOTHERAPIEA - Effets propres des oestrogènes

- 1) Dangers utéro-ovariens
 - perturbation du fonctionnement ovarien
 - action sur l'utérus.
- 2) Dangers mammaires
- 3) Dangers extra-génitaux
 - troubles nerveux
 - rétention hydrosodée
 - effets cancérogènes
 - troubles digestifs

B - Aggravation de troubles préexistants

- 1) Dangers utéro-ovariens
- 2) Dangers mammaires
- 3) Dangers extra-génitaux

DEUXIEME CHAPITRECOMMENT PALLIER LES DANGERS DE L'OESTROGENOTHERAPIEA - Regles de prescription

- 1) Les éléments de surveillance
 - a) cliniques
 - b) paracliniques
- 2) Les précautions

B - Les Essais de réalisation de formes peu dangereuses

- 1) Les para-oestrogènes
- 2) l'association des antagonistes oestrogéniques
Progestérone et Testostérone.
- 3) Les voies locales.

C - L'emploi des médiateurs chimiques

1) Leur utilisation en thérapeutique

a) par voie générale
pour obtenir les effets utérins et généraux

b) par voie locale

α. pour obtenir les effets utérins et généraux de
l'oestrogénothérapie

- effets utérins
- effets généraux

β. pour obtenir des effets locaux

- effets utérins
- effets cutanés
- effets vaginaux

2) Nature des médiateurs chimiques de la Folliculine

a) le médiateur acétylcholinique

b) le médiateur histaminique

3) Indications des ovules apportant l'ensemble des médiateurs chimiques oestrogéniques.

a) Idée Directrice

b) Formule

c) Indications

Généralités : les manifestations de l'hypofolliculinie vaginale vraie ou de réceptivité.

α. Indications trophiques

- Vaginites trophiques post-ménopausiques
- Toute vaginite avec hypofolliculinie microbienne parasitaire
- Vaginites mécaniques

β. Indications érogènes :

La frigidité

- 1 - Définition
- 2 - Les sensibilités clitoridienne et vaginale
- 3 - La frigidité vaginale :

a - fréquence
tolérance
importance

b - rôle des divers types d'hypofolliculinie

α. de l'hypofolliculinie vraie

- types
- justification physiologique
- justification expérimentale

β. de l'hypofolliculinie de réceptivité

Types :

- Secondaires (à des causes psychiques, à une obésité)
- Primaires constitutionnelles, de certaines maigreur "androïdes".

4) Observations personnelles de traitement d'affections vaginales par les ovules aux médiateurs chimiques oestrogéniques.

a) Leur énoncé

b) Déductions sur la valeur du traitement

1. Tolérance

2. Posologie

3. Efficacité selon les indications

- étiologiques

- symptomatiques

4. Résumé des indications vérifiées.

CONCLUSIONS

